

Morbus
haemolyticus neonatorum

Gerda Remmen

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555209_0071

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Morbus
haemolyticus neonatorum

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerda Remmen
aus Bocholt/Westfalen

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Dozent Dr. MARTIUS
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Prof. Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 1961



MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

- I AUS DER GESCHICHTE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM UND SEINES NAMENS.
- II DIE PATHOGENESE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM.
 - A Der Immunisierungsvorgang.
 - 1) Die Antigene.
 - 2) Die Antikörper.
 - 3) Die Antigen - Antikörperreaktion.
 - 4) Die Sensibilisierung von Mutter und Frucht.
 - B Die beteiligten Blutgruppen.
 - 1) Bisher beobachtete Blutgruppen- und Blutfaktoreninkompatibilitäten.
 - 2) Die Rh-Inkompatibilität.
 - 3) Die ABO-Inkompatibilität.
 - 4) Die Rh-ABO-Mischsensibilisierung.
 - 5) Die Häufigkeit des Morbus haemolyticus neonatorum und die offensichtliche Diskrepanz zwischen dem Vorkommen inkompatibler Ehekonstellation und tatsächlicher Erkrankung des Kindes.
- III DIE KLINISCHEN ERSCHEINUNGSFORMEN DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM.
 - A Die Anaemia neonatorum.
 - B Der Icterus praecox und der Icterus gravis.
 - C Der Hydrops fetus universalis.
 - D Die Leberschädigung.
 - E Abort und Totgeburt.
 - F Der Morbus haemolyticus neonatorum beim Frühgeborenen.
 - G Der Morbus haemolyticus neonatorum bei Zwillingen.
 - H Spätschäden des Morbus haemolyticus neonatorum.
 - I Anzahl der Graviditäten und Schweregrad der kindlichen Erkrankung.

IV DIE DIAGNOSE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM.

- A Die Anamnese.
- B Die serologische Diagnose.
- C Die Fruchtwasserdiagnostik.
- D Das Blutbild.
- E Andere klinische Diagnosemöglichkeiten.

V PROPHYLAKTISCHE MASSNAHMEN BEIM MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM.

- A Die Schwangerenberatung.
- B Die frühzeitige Entbindung.
- C Der Kaiserschnitt.
- D Die Haptenprophylaxe.
- E Die Antigenkonkurrenz.
- F Medikamentöse Prophylaxe.

VI DIE THERAPIE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM.

- A Die Austauschtransfusion.
 - 1) Indikation und Gegenindikation zur Austauschtransfusion.
 - 2) Methoden der Austauschtransfusion.
 - 3) Volumen und Beschaffenheit des Spenderblutes.
 - 4) Zeitpunkt und Dauer der Austauschtransfusion.
 - 5) Wirkung und Ergebnisse der Austauschtransfusion.
 - 6) Komplikationen der Austauschtransfusion.
- B Die Anwendung von Periston N.
- C Medikamentöse Zusatztherapie.

VII SCHWANGERSCHAFTSUNTERBRECHUNG UND STERILISATION.

VIII ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

I AUS DER GESCHICHTE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM UND SEINES NAMENS

Die vielleicht frühesten bekannten Schilderungen des Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) bzw. seiner klinischen Erscheinungsformen findet man in der Baseler medizinischen Schule im 16. und 18. Jahrhundert, von HOLLÄNDER und MANI (148) interpretiert. So beschreibt Felix PLATTER (256) einen Hydrops fetalis. In seiner Dissertation 1769 unterscheidet Johann Jacob DUMMELI (158) schon zwischen einem physiologischen Neugeborenenikterus und einem bösartigen, in utero erworbenen "Icterus infantilis". Auch DORSTENIUS (79) beschreibt im 17. Jahrhundert einen Hydrops fetus universalis. OSIANDER (248) führt den Hydrops fetus universalis im 18. Jahrhundert bereits in seinem Hebammenlehrbuch auf.

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts jedoch markiert eine ununterbrochene Folge von Veröffentlichungen, meist klinische Beschreibungen einzelner Fälle aus dem variablen Krankheitsbild des M.h.n. mit unterschiedlichen ätiologischen Hypothesen, die sich steigende Suche nach einer befriedigenden Erklärung. So beschäftigen sich FINCKELSTEIN (94), LIECHTENSTEIN (212) und ECKLIN (83) mit der Anaemia neonatorum, ORTH (247), LAGREZE (202), BUCHAN und COMRIE (43) und SCHMORL (285) mit dem Icterus gravis, SCHRIDDE (289) und KLEIN-SCHMIDT (185) mit dem Hydrops fetalis universalis und KLEINSCHMIDT (185) auch mit der Lebercirrhose.

Langsam bahnte sich die Erkenntnis an, daß diese vier Krankheitsbilder des M.h.n. einer Genese seien, wohl ausgehend von RAUTMANN (267) und dem von ihm geprägten Begriff der "Erythroblastose". Sah er hierin zunächst nur einen die Pathogenese des Hydrops fetalis universalis kennzeichnenden Namen, so erkannten BATY, BLACKFAN und DIAMOND (14) am aufeinanderfolgenden Vorkommen der Anaemia neonatorum, des Icterus gravis und des Hydrops fetus universalis in einer Familie eine sie bedingende, gemeinsame Ursache. Sie prägten die übergeordnete Bezeichnung "Erythroblastosis fetalis". Da sich dieser Name keineswegs mit der letztlichen Ursache des M.h.n. nach heutigen Kenntnissen deckt, ist es nur natürlich, daß man einen treffenderen zu finden suchte. DAHR und WOLFF (65) glaubten ihn in "hämolytische Fetose" gefunden zu haben, was von HOLLÄNDER (145) als genauere Namensgebung befürwortet, von anderen Autoren sprachlich beanstandet wird. RACE und SANGER (266) sprechen von "serologic incompatibility", und im Ausland weit verbreitet findet sich Morbus haemolyticus neonatorum als "haemolytic disease of the newborn" im angelsächsischen, oder als "maladie hémolytique du nouveau-né" im französischen Sprachraum u.a. Eine eigenwillige, vom transplacentaren Immunisierungsvorgang abgeleitete Benennung findet KLINE (187) in "transplacental erythrotoxic anemia". Inzwischen bekannten sich auch ALLEN und DIAMOND (4) zur Beibehaltung von "Erythroblastosis fetalis" aus Gründen reiner Gewohnheit, jedoch nicht ohne zu betonen, der hämolytische Prozess stehe ja wirk-

lich im Vordergrund. Auch sei dieses der Originaltitel. BICKENBACH (27) zeigte auf, daß dennoch keine dieser Bezeichnungen alle Vorgänge erfaßt, so z.B. nicht die Lebercirrhose, meinte aber abschließend, das Wort "Erythroblastose" habe sich zumindest in der deutschen Literatur so durchgesetzt, daß wohl nicht mehr darauf zu verzichten sei.

Die somit gefundene Zuordnung der Anaemia neonatorum, des Icterus gravis, des Hydrops fetus universalis und der Lebercirrhose zu einer gemeinsamen Ursache sollte erst durch die serologische Forschung endgültige Deutung finden. Auch hier war die Entdeckung des Rh-Faktors und seiner möglichen Folgen durch LANDSTEINER und WIENER (203) nur der Schlußstein im Mosaik vorangegangener Untersuchungen. Schon HIRSZFELD und ZBOROWSKI (140) sehen eine Blutgruppendifferenz zwischen Mutter und Fet als mögliche Auslösungsursache klinischer Komplikationen für das Kind an und nennen eine Gravidität heterospezifisch, wenn Mutter und Fet verschiedener Blutgruppe, homospezifisch, wenn sie gleicher Blutgruppe sind. HIRSZFELD (136) erwog dann später den Zusammenhang zwischen heterospezifischer Gravidität und Erscheinungsformen des M.h.n.. LENART (206) spricht bereits vom Icterus gravis als Folge von Isoagglutinationserscheinungen bei heterospezifischer Gravidität. DARROW (69) präzisiert diese Darlegung und spricht von mütterlicher Sensibilisierung durch ein an die kindlichen Erythrozyten gebundenes Antigen, worauf ein diaplacentarer Übertritt mütterlicher Antikörper die kindliche Hämolyse auslöse.

So bildete die Entdeckung von LANDSTEINER und WIENER (203) die Krönung früherer Überlegungen. Sie bedeutete zugleich den Anfang zur nunmehr gezielten Erforschung der Pathogenese, vor allem aber auch zum gezielten Bemühen um Diagnose, Prophylaxe und Therapie des M.h.n.. Die sogenannte Levine'sche Theorie - LEVINE, BURNHAM und KATZIN (209) - ist heute bestätigt und besagt, daß bei inkompatibler Gravidität die Mutter durch die fetalen Antigene sensibilisiert, und im Feten durch diaplacentaren Übertritt mütterlicher Antikörper eine Antigen-Antikörperreaktion bewirkt werden kann. Auf dieser nun erkannten Tatsache fußend setzten in großem Ausmaß Ausbau und Anwendung neuer Erkenntnisse ein. Es soll im folgenden ein Überblick über den heutigen Stand des Wissens vom Morbus haemolyticus neonatorum gegeben werden, fast 20 Jahre nach der Entdeckung von LANDSTEINER und WIENER (203), unter vorzugsweiser Auswertung des Schrifttums seit 1957.

II DIE PATHOGENESE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

A DER IMMUNISIERUNGSVORGANG

1) Die Antigene

"Neugeborenen-Erythroblastosen entstehen", (SCHAUMKELL, 278), "wenn auf dem Boden einer feto-maternen Blutfaktorendifferenz und einer mütterlichen Antikörperdiathese Immunnähmagglutinine vorwiegend inkompletten Charakters gebildet werden und diese - diaplacentar auf die Frucht übergegangen - Ballung und Lysis der Neugeborenen-Erythrozyten sowie Störungen der Hämatopoese bewirken".

Schon 1946 bemühte sich ein Arbeitskreis (CALVIN, EVANS, BEHRENDT und CALVIN, 45) um die Aufklärung der chemischen Natur des prozentual meist beteiligten RH-Antigens. Vom Unterschied zwischen A- bzw. B-Blutgruppensubstanzen und dem RH-Antigen ausgehend, schloß man aus der experimentell gefundenen hohen Thermolabilität des RH-Antigens auf seinen Eiweißcharakter. Daß der damals gewonnene Erythrozytenextrakt des RH-Faktors nach wenigen Minuten bei feuchter Hitze von 56 Grad ohne Sauerstoff inaktiviert wurde, ließ an Eiweißdenaturierung denken. Durch stufenweise Fraktionierung dieser Substanz gelangte man über ein Lipoprotein "Elinin" zu einer ätherlöslichen Fraktion von erhöhter Thermostabilität, die den Rh-Faktor in höherer, A- und B-Substanzen in niedriger Konzentration enthielt. CARTER (47, 48) bestätigte den Lipoidcharakter dieser Substanz, die, mit Albumin injiziert, antigen wirkte. SPIELMANN (307) definierte sie genauer als Monoaminophosphatid, dem Lecithin verwandt. Die Rh-Substanz als ganze sieht er (308) als thermolabiles und gegen proteolytische Fermente unbeständiges Lipoprotein an.

Somit ist das Vorkommen von Blutgruppen und -faktoren in den Erythrozyten bewiesen. JANKOVIC und LINCOLN (161) wiesen mit ihrer fluoreszierenden Antikörpertechnik das Rh-Antigen D auch in Leukozyten nach. Strittig aber ist noch immer die antigene Eigenschaft von Körpergeweben und -flüssigkeiten. Zwar wiesen BOORMANN und DODD (34) die gruppenspezifischen Substanzen A, B, M, N und Rh im Speichel und im Gewebe von Leber, Milz, Niere, Herz, Nebennieren, Pankreas und Cervix nach. Sie fanden A und B hochkonzentriert im Speichel gegenüber geringen Mengen von den fast wasserunlöslichen Faktoren M, N und Rh, dagegen Rh im Gewebe quantitativ gleich A und B. Der Antigenindex im Gewebe stellte sich oft als höher heraus als der des Blutes selbst. Die Autoren sahen nunmehr als Voraussetzung zur Entstehung des M.h.n. das Fehlen oder die Unzulänglichkeit kindlicher Antigene in der fetalen Körperflüssigkeit an, da dann kein kindlicher Hemmeffekt auf die mütterlichen Antikörper bei deren Placentapassage ausgeübt werde. SIEGERT und SPIELMANN (298) gewannen eine Rh-verwandte Substanz aus Urinkonzentrat. PRIBILLA, PROKOP und SCHLEYER (263) extrahierten A-Substanz aus Magenmucin. GAEHTGENS (102) wies an Hand eines Transfusionszwischenfalles auf die Möglichkeit antigener Eigenschaften von Spermata hin. Damit wäre die Gefahr einer Spermasensibilisierung bezüglich späterer M.h.n.-Entstehung der einer inkompatiblen

Bluttransfusion gleichzusetzen. WIENER, WEXLER und BRANCATO (343) sprachen sich deutlich gegen die Anwesenheit von Rh-Agglutinogenen in anderen Zellen als den Erythrozyten oder in Körpersäften aus. VAN BOLHUIS (33) sieht zwar das Gros der Rh-Antigene in den Erythrozyten. Seine serologischen Gewebsuntersuchungen lassen ihn jedoch auch an die Anti-D neutralisierende Wirkung besonders von Leber, Milz, Nieren, Kleinhirn und Großhirnrinde glauben. Vor allem aber unterzog er Placentasuspensionen a) 28 gesunder rh-negativer Kinder und b) 36 an M.h.n. erkrankter Rh-positiver Kinder einer serologischen Prüfung. Nie ergab sich ein neutralisierender Hemmeffekt auf Rh-Antikörper bei ersteren, dagegen 31 mal bei letzteren. Der Autor glaubt, diesen Hemmeffekt nicht auf die trotz vorgenommener Waschung restlichen Erythrozyten im Placentagewebe zurückführen zu müssen. So absorbiere eine 25%ige Erythrozytenaufschwemmung nur wenig Anti-D. In der Placenta seien also Rh-Antigene vorhanden. In ebensolchen Hämolysehemmungsversuchen gelang MOSLER (235) der Nachweis von A-Substanz zwar im mütterlichen, nicht aber im kindlichen Placentaanteil. Er zweifelte angebliche anderslautende Ergebnisse mit dem Hinweis an, die Placenten seien wahrscheinlich unvollständig von Erythrozyten befreit worden. HAILE (123) hatte in vitro erprobt, daß das Placentagewebe einer rh-negativen, nicht sensibilisierten Frau bei Kontakt mit Rh-positivem Blut keine Antikörper bildete, während Placentagewebe einer in der Schwangerschaft sensibilisierten, rh-negativen Mutter Antikörper bildete. Auch COPELAND, VORYS und ULLERY (52) glauben an eine mütterliche Sensibilisierung durch transplacentaren Übertritt sowohl von gelösten fetalen Gewebsantigenen als von fetalen Erythrozyten.

BICKENBACH und KIVEL (28) dagegen streiten bezüglich der Placenta jegliches Auftreten von Antigenen außerhalb der Erythrozyten ab. MARTIUS (225) erhärtete diese Auffassung durch seine feingeweblichen Untersuchungen an Erythroblastoseplacenten. Er konnte in seinen Befunden ausschließlich Stromaveränderungen zeigen, die durch intravasal erfolgte Antigen-Antikörperreaktionen hervorgerufen waren, und fand keine Zeichen gewebständiger Antigen-Antikörperreaktionen im Zottenepithel. Diese eindeutigen histologischen Placentaveränderungen sind eine Widerlegung der Autoren wie SANDER (296), HAILE (123) u.a., die das Gewebe der Placenta als aktives antigenes oder antikörperbildendes Organ ansehen.

2) Die Antikörper

In papierelektrophoretischen Serumeiweißbestimmungen bei experimentell erzeugter Kaninchen-Erythroblastose kam FISCHER (95) zu folgender Theorie. Die Antikörper seien eine Molekülarart von hämolytischer Wirksamkeit, an die γ -Globuline als Trägerproteine adsorptiv gebunden. Es bestehe ein Gleichgewichtszustand zwischen diesen in der γ -Globulinfraktion gebundenen und zusätzlichen, freien Antikörpern in der substratarmen Zwischenfraktion zwischen γ - und β -Globulinen. Dieser Gleichgewichtszustand sei durch den Gehalt an antikörperbindungsfähigen γ -Globulinen und der Konzentration der Antikörper bestimmt. VAHLQUIST's (325) Versuche bestätigen das Vorkommen der Antikörper in der γ -Globulinfrak-

tion. Er beobachtete ein ähnliches Verhalten der serologisch nachgewiesenen Antikörper und der γ -Globulinfraktion in utero und bis in die anfängliche Neugeborenenperiode hinein. Daß die Antikörper nicht selbst γ -Globuline sind, folgt aus seinem Ergebnis des deutlichen Antikörperabfalles vom zweiten Lebensmonat an bei gleichzeitig unverändertem bis ansteigendem γ -Globulintiter im kindlichen Serum.

Über den Ort der Antikörperbildung findet sich eine abwägende Stellungnahme bei ENGELHARDT(85). Er schickt voraus, daß der Ort der Antikörperbildung von Ort, Menge und Dauer der Antigenapplikation abhängig sei. Gelange das Antigen rasch in das Blut, was bei Blutgruppeninkompatibilität sowohl durch Transfusion als in utero gegeben sei, so spiele sich das Gros der Antikörperbildung in der Milz ab, und zwar vorwiegend in der Milz bei kleinen Antigenmengen und kurzer Dauer. Führe man Antigene entweder in grösserer Menge oder über einen längeren Zeitraum zu, so beteiligten sich sofort das Serum, die Leber und das Knochenmark. Nach ablehnender Diskussion a) der rein lymphozytären und b) der rein plasmazellulären Theorie der Antikörperbildung spricht er sich für folgende, heute als sicher geltende Theorie aus: korpuskuläre Antigene werden durch Phagozyten in die antigen wirksamen Moleküle zerlegt. Diese, je nach Applikationsort von Blut oder Lymphe abtransportiert, lösen in den regionalen Lymphknoten oder, bei grösserer Ausschwemmung durch das Blut in entfernteren Organen des reticulo-endothelialen Systems eine Neubildung von Plasmazellen aus. Lymphozyten wirken hierbei vorübergehend als Co-Faktoren mit. Im Reifeprozess dieser Plasmazellen findet die spezifische Antikörperbildung statt.

SCHWENZER (292), SCHAUMKELL (277), HUMMEL (154) und DAMEROW (66) geben eine Übersicht über die bisher im Zusammenhang mit dem M.h.n. bekannten Antikörperarten und ihre Nachweismethoden.

Danach gibt es:

- a) Agglutinine (bivalente, komplette, nichtblockierende Antikörper),
- b) Glutinine (univalente, inkomplette, blockierende Antikörper),
- c) Kryptagglutinoide,
- d) Aggloide und
- e) eine sogenannte vierte Fraktion inkompletter Antikörper.

Die Antikörper nehmen in ihrer Größe - was ihrem Molekulargewicht entspricht - von a) bis e) ab, in ihrer Inkomplettheit zu, d.h., ihr Molekulargewicht ist umgekehrt proportional ihrer Pathogenität. Näheres zu ihrem jeweiligen Nachweis soll unter den serologisch-diagnostischen Möglichkeiten erwogen werden.

3) Die Antigen - Antikörperreaktion

BECKMANN, FELDMANN und SCHÜMMELFEDER (16) weisen darauf hin, daß nicht eine bestehende Blutgruppeninkompatibilität per se zum M.h.n. führen müsse, daß vielmehr u.a. eine entsprechende Reagibilität des kindlichen Organismus Voraussetzung sei. Auch HUMMEL (153) stellt - im Zusammenhang mit der ABO-Inkompatibilität - heraus, daß das Wirkungsausmaß der mütterlichen Antikörper weit-

gehend von den kindlichen, die Bindung ermöglichenden Rezeptoren abhängig ist, deren Menge und Reifungsgeschwindigkeit individuell sehr variierten.

Individuell variieren auch Art und Ausmaß der von der Antigen-Antikörperreaktion erfaßten kindlichen Gewebe. Schon ZIEGLER (360) deutete die Gewebsveränderungen dahingehend, daß die Antigen-Antikörperreaktion sich nicht nur an den Erythrozyten selbst, vielmehr zusätzlich gewebständig abspiele, so in Leber und Gehirn. KÜHL (197) führt aus, daß eine direkte Schädigung der Organe als Läsion besonders des Gefäßbindegewebes mit nachfolgender Sklerosierung erfolge und HUMMEL (153) stellt sich direkte Gefäßschäden nach Bindung von Antikörpern an das Gefäßendothel vor. Demgegenüber halten ALLEN und DIAMOND (2,4) die direkte Gewebsbeteiligung für unwahrscheinlich und sehen vielmehr die Hämolyse der Erythrozyten als Voraussetzung aller übrigen Schäden an. Auch KÜSTER und DORTMANN (200) kommen in ihren Gewebekulturuntersuchungen zur Klärung des Kernikterus zu dem Ergebnis, die gefundenen Nervenzellveränderungen seien nicht auf eine an ihnen sich abspielende Antigen-Antikörperreaktion, sondern auf die toxische Wirkung des Bilirubins zurückzuführen. MAJEWSKI (221) wiederum betont, die Ursache des M.h.n. und seiner extramedullären Blutbildung sei der schädigende Reiz der Antigen-Antikörperreaktion selbst, nicht primär die Hämolyse.

4) Die Sensibilisierung von Mutter und Frucht

Allein eine bestehende Blutgruppendifferenz zwischen Mutter und Fet löst nicht unumgänglich eine mütterliche Sensibilisierung aus. KAYSER (170) formuliert es sogar so, daß die tatsächliche Immunisierung nicht die Regel, sondern die Ausnahme sei. BICKENBACH (27) spricht von erhöhter Bereitschaft der Mutter als Voraussetzung zur Antikörperbildung, was dem konditionalen Faktor K nach WIENER (340) entspricht. WIENER (340) postuliert einen konstanten Faktor K, so daß 0,02 % der Bevölkerung vom Typ KK, d.h. leicht sensibilisierbar, 3 % vom Typ Kk und noch verhältnismäßig leicht zu sensibilisieren, 97 % vom Typ kk und nur schwer zu immunisieren seien. GERRARD und WATERHOUSE (108) verfolgten diesen Gedanken rechnerisch und durch Beobachtungen ihrer Patienten. Sie gingen dabei von der Erwartung aus, daß, den vererblichen Faktor K vorausgesetzt, Frauen leichter M.h.n.-Kinder zu erwarten hätten, wenn ihre Schwestern bereits solche hatten. Da die rechnerisch zu erwartenden die tatsächlichen M.h.n.-Geburten bei weitem übertrafen, glauben die Autoren an eine konditional unabhängige, vielleicht durch Umweltfaktoren beeinflusste Sensibilisierungsbereitschaft der Frau. SCHEFFLER (282), der die mütterliche Antikörperansprache zwar einer zusätzlichen Umweltlabilität ausgesetzt sieht, glaubt dennoch an eine Erbbedingtheit der Antikörperbildung, möglicherweise in Form einer Immunisationstoleranz. So könnte die rh-negative Frau durch einen großelterlichen rh-positiven Anteil in utero eine Unempfindlichkeit gegenüber Anti-D erworben haben. SCHEFFLER denkt dabei an ein spezifisches Schutzverhalten

des fetalen Gewebes. So sei z.B. bei Zwillingen mit verschiedenen Blutgruppen im Laufe des Lebens nie eine Antikörperbildung beobachtet worden, obwohl oder weil im Kreislauf des einen Zwillings einmal Blut des anderen zirkuliert hatte. HAILE (123) glaubt die Immunisierung und den Grad der Immunisierung wie alle allergischen Vorgänge von allgemeiner, hormonell-nervöser Steuerung abhängig. Nicht zuletzt sei das Geschlecht des Feten von Bedeutung, da am M.h.n. Buben und Mädchen im Verhältnis 2,5:1 erkrankten.

Sicher ist, daß eine mütterliche Sensibilisierung über die Placenta erfolgt und eine Erkrankung des Feten von deren Permeabilität weitgehend abhängig ist. WIENER, WEXLER und HURST (345) unterscheiden die Antikörper nach ihrer Fähigkeit, die Placenta zu passieren. Diese Fähigkeit nimmt mit abnehmender Molekülgröße zu, d.h., die Placenta ist durchlässig für univalente Antikörper und hemmt die bivalenten. Diese Theorie selektiver Placentapermeabilität ist bis heute oft bestätigt worden, u.a. von CHESNER und CICERELLA (49) und von VAHLQUIST (325). HALBRECHT (127) dagegen lehnt diese Theorie, derzufolge die bivalenten Anti-A- und Anti-B-Antikörper von der Placenta zurückgehalten würden und der ABO-bedingte M.h.n. eben oft nur in milder Form auftrate, ab. Er wies im Nabelschnurblut von 40 % der von ihm untersuchten Neugeborenen Anti-A oder Anti-B Agglutinine nach. Da diese um den achten Tag post partum aus dem kindlichen Blut verschwanden, schloß er auf ihren transplacentalen Übertritt vom mütterlichen in den kindlichen Kreislauf. Auch sei der Icterus praecox ebenso häufig wie andere Symptome des M.h.n. und keine Seltenheitsform, wie nach der selektiven Theorie zu erwarten wäre. Auch HUMMEL (153) spricht sich gegen einen Zusammenhang zwischen dem Molekulargewicht der Antikörper und ihrer Fähigkeit zur Placentapassage aus.

FISCHER (95) zieht aus seinen Serumeiweißuntersuchungen die Folgerung, daß die γ -Globuline Träger- und nur Trägerproteine für die Antikörper seien. Danach steigen die Antikörper von den mütterlichen auf die kindlichen Trägerproteine um und passieren die Placentarschranke selbst in ungebundener Form. So erklärte sich auch der hohe Effekt experimenteller Nachimmunisierung, wo bei höherem Antikörpertiter eine Zunahme der γ -Globuline kaum zu vermerken sei. Eine Reihe von Autoren jedoch hält den Übertritt mütterlicher Erythrozyten auf das Kind bzw. kindlicher Erythrozyten auf die Mutter für bewiesen und stellt sich die diaplacentare Passage von Antikörpern und Antigenen in an die Erythrozyten gebundener Form vor. Zwar verwarf ZIEGLER (360) noch eine mütterliche Sensibilisierung durch kindliche rote Blutkörperchen, führte sie vielmehr auf Ablösung von Trophoblastenzellen und ihren Abbauprodukten zurück und hielt eine Erstsensibilisierung nur durch Blutinjektion oder -transfusion für möglich. Auch MITTELSTRASS und HORST (232) kamen zu völlig negativen Ergebnissen, als sie mittels P^{32} -markierter mütterlicher Erythrozyten deren placentare Passage unter der Geburt in 50 Fällen prüften. KLINE (187) aber schon konnte an 15 Erythroblastoseplacenten kernhaltige kindliche Erythrozyten im mütterlichen villösen Raum infolge Hämorrhagie von der Mutter zum Kind aufzeigen. BICKENBACH und KIVEL (28) stellten in vergleichenden Untersuchungen an 10 normalen und 4 M.h.n.-Placenten Wanddefekte oberflächlicher

Zottengefäße bei allen M.h.n.-Placenten fest gegenüber an nur zweien unter den normalen Placenten. Vereinzelt buckelten sich tiefe Gefäße vor, nicht mehr von Syncytium bedeckt, und ihre Gefäßwand stieß direkt an den intervillösen Raum. Als Folge dieser Defekte fanden die Untersucher fetale Erythrozyten im intervillösen Raum aller M.h.n.-Placenten und bei 4 aus 10 Normalplacenten. Sie postulierten, daß der diaplacentare Übertritt per rhexin als auch per diapedesin erfolgt sei. KIVEL (82) sagt erläuternd zu diesen Befunden, die Erythroblasten seien wohl kaum mittels des Mikrotommessers in den intervillösen Raum gelangt, da die Paraffinierung des Gewebes solches verhindere. Die also per rhexin durch beobachtete offene Kapillaren oder per diapedesin durch dünnste Zottenkapillärwände übertretenden Blutkörperchen reichten mengenmäßig in einer ersten Gravidität wohl nicht zu einer kindlichen Schädigung aus. Unter der Geburt aber käme es an diesen loci minoris resistentiae leicht zu Einreißblutungen mit verstärkter Antigenenausschwemmung auf die Mutter, durch deren Antikörperanstieg einige Tage post partum bestätigt. BAUMEISTER (15) und BILLICH (29) schlossen ebenfalls aus dem Nachweis fetaler roter Blutkörperchen in 7 von 100 Blutaustriichen retroplacentarer Hämatome, daß die Placenta für fetale korpuskuläre Elemente nicht unüberwindbar sei, wenn auch die Art des Übertrittes nicht bindend zu erklären sei. MENGERT et al. (230) griffen die Methode der Beweisführung mit radioaktiv markierten Erythrozyten wieder auf. Sie zeichneten gewaschene Spenderbluterythrozyten mit Fe 59, das auf Zell-Lebenszeit haftet, während P 32 leicht in die Gewebszellen abwandert, was möglicherweise in früheren Versuchen falsche Ergebnisse brachte. Diese Autoren vermochten bei 25 von 29 Neugeborenen die der Mutter transfundierten Erythrozyten im kindlichen Kreislauf nachzuweisen. Analog wiesen sie in zwei weiteren Fällen der Mutter übertragene Erythrozyten mit beginnender Sichelzellanämie im Nabelschnurblut nach. In dem Beweis des Übertrittes in Mutter-Kind-Richtung sehen sie hinreichende Berechtigung, auch an die Möglichkeit des umgekehrten Weges zu glauben. Auf Grund neuerer Retroplacentarblutuntersuchungen von BENZ, PREISLER und BETKE (17) kann kindliches Blut sogar in größerem Umfang als bisher angenommen über das retroplacentare Blut in die mütterlichen Venen gelangen, auch vom Zeitpunkt der Placentaablösung abhängig. Die Methode, von KLEIHAUER, BRAUN und BETKE (184) entwickelt, beruht auf dem Unterschied zwischen fetalem und Erwachsenen-Hämoglobin, nicht auf verschiedenem Verhalten von Neugeborenen- und Erwachsenen-Erythrozytenmembran. In 43 von 161 Fällen gelang ihnen die eindeutige Differenzierung zwischen mütterlichem Venenblut und Retroplacentarblut. Sie fanden dem letzteren alkaliresistentes Hämoglobin beigemischt, was sie sich als nur durch den Austritt fetaler Erythrozyten in das retroplacentare Hämatom erklärbar vorstellen. Auch BORUM, LOYD und TALBOT (38) erwägen Hämorrhagien vom kindlichen in den mütterlichen Kreislauf, da sie in zwei Fällen, bei denen eine nicht M.h.n.-bedingte kindliche Anämie vorlag, erhöhte Werte fetalen Hämoglobins im mütterlichen Blut fanden. GUNSON (118) fügt dieser Beobachtung einen weiteren Fall neonataler Anämie infolge transplacentarer Blutung in utero bei. ZIPURSKI et al. (361) fahndeten mit der obigen Hämoglobindifferen-

zierungsmethode in venösen mütterlichen Blutproben nach kindlichen Erythrozyten und wiesen sie bei 11 von 42 Frauen nach. Ihnen scheint hiermit der transplacentare Übertritt fetaler Erythrozyten als etwas völlig Normales.

Zwar kann es nach BERNDT, BICKENBACH und FELDMANN (19) auch ohne die für den M.h.n. spezifische Placentarschädigung zur Antikörperbildung kommen, wie sie aus dem Vorkommen eines rh-negativen Feten bei auffallendem mütterlichem Antikörperanstieg in der Gravidität schlossen. Hier also konnte sich unmöglich eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion am Placentagewebe abgespielt haben. Erythroblastoseplacenten aber sind immer in auffälliger und charakteristischer Weise verändert. KLINE (187) beobachtete mikroskopisch an 15 Erythroblastoseplacenten Occlusion peripherer Kapillaren wie auch größerer Gefäße durch Fibrin oder agglutinierte Erythrozyten. Im Bereich dieser Gefäßverstopfungen zeigte das Epithel nekrotische Veränderungen und Erosion. So wird eine kindlich-mütterliche Blutvermischung nach Hämorrhagien schnell durch Agglutination an der Stelle des Defektes unterbunden. HAILE (123) fand parallel dem Schweregrad der fetalen oder kindlichen Erkrankung zunehmende Placentaveränderung. Zottennekrose, Stromaoedem besonders um die fetalen Kapillaren, Nekrose der Kapillarendothelien gingen einher mit Kapillarthrombosen und Ablagerung fibrinoider Gerinnungssubstanz an den synzytialen Zellen bis zur vollständigen Thrombosierung des intervillösen Raumes. KIVEL (182) sieht in der intervillösen Fibrinoidansammlung eine pathologisch-anatomisch bedeutungslose Alterserscheinung der Placenta. Seine übrigen Befunde an Erythroblastoseplacenten gliedert auch er nach dem Schweregrad der Erkrankung: beim Icterus gravis fand er ein mehr hyperplastisches Stroma und kaum verdicktes Zottenepithel, beim Hydrops ein mehr ödematöses Stroma, stark verdicktes Zottenepithel, starke Kapillarwand- sowie Kapillarendothelverdickung mit perivaskulärer Exsudation, erhöhte Erythroblastenzahl bei verminderter Gefäßzahl und Hoffbauer' Zellen. LEYNS und BAKKER (211) fanden weitgehend gleiche Placentaveränderungen bei 45 sensibilisierten und 470 nicht sensibilisierten Frauen. Sie weisen darauf hin, daß also aus Placentaveränderungen nicht auf den Schweregrad der kindlichen Erkrankung zu schließen sei. HUMMEL (153) denkt sich eine Art circulus vitiosus möglich: mit der Abstoßung nekrotischer Placentateile beginnt die mütterliche Sensibilisierung. Mit zunehmender kindlicher Erkrankung wird die Placenta in immer höherem Maße geschädigt, was wiederum eine ständige Intensivierung der mütterlichen Immunisierung nach sich zieht. COPELAND, VORYS und ULLERY (52) demgegenüber halten es für sehr fragwürdig, daß der bestehende Placentadefekt zur Sensibilisierung notwendig sei. HELLMANN und HERTIG (130) unterzogen 16 Placenten von Neugeborenen mit M.h.n.-bedingtem Hydrops und 7 Placenten Neugeborener mit M.h.n.-bedingtem Icterus gravis eingehender histologischer Untersuchung. Sie beschreiben pathologische Veränderungen von Epithel, Stroma und Gefäßen als ein für den hydropischen M.h.n. kennzeichnendes Placenta-Syndrom und fanden ähnliche, weniger vorgeschrittene Defekte bei den Icterus gravis-Placenten. Sie stellen die Ähnlichkeit ihrer Epithelbefunde mit solchen bei unreifen Placenten, Chorionepitheliomen und Syphilis heraus, glauben aber, abschließend aus eigener Erfahrung sagen zu können, kei-

ne andere Krankheit bewirke ein gleiches Placentauesehen.

In serologischen Überlegungen zur Sensibilisierung durch Bluttransfusion kam VAN BOLHUIS (33) zu folgendem Ergebnis: bei gegebener ehelicher Rh-rh Konstellation wurden nur 5 % der rh-negativen Frauen in der Gravidität sensibilisiert, durch Transfusion von Rh-positivem Blut jedoch 50 % aller rh-negativen Empfängern. Das bedeutet, daß eine Immunisierung durch Schwangerschaft 10 mal seltener als durch Transfusion erfolgte. VAN BOLHUIS glaubt nicht, daß die unterschiedliche Menge zugeführten Antigens diese Tatsache begründe, da auch kleinste Mengen transfundierten Blutes zu sensibilisieren vermögen. So beschreibt STARK (311) einen Fall einer rh-negativen Frau, die drei Jahre nach einer einmaligen Blutinjektion von 15 ccm Rh-positivem Blut zur Poliomyelitisprophylaxe ihr erstes Kind mit einem M.h.n. gebar. Auch STADTMÜLLER (310) sieht die Hauptaufgabe der M.h.n.-Prophylaxe in der Vermeidung inkompatibler Bluttransfusionen bei allen Frauen. DAHR (62) berichtet von einer gerichtlichen Ehenichtigkeitserklärung nach zwei M.h.n.-Totgeburten, wo die Frau schon vor dem ersten Kind durch eine Blutspende ihres Ehemannes sensibilisiert worden war. Eine Gefährdung sei auch die Verwendung der Blutgruppe O als Universalspender. FETZER (92) warnt vor intramuskulären, inkompatiblen Blutinjektionen. Eine rh-negative Erstgebärende war durch zweimalige Injektion weniger ccm Rh-positiven Blutes ihrer Eltern sensibilisiert worden. Ihr Kind erkrankte an Icterus gravis. Einen besonders warnenden Fall erlebte THOMAS (320). Eine rh-negative Frau mit Rh-positivem Ehemann hatte sechs gesunde, lebende Rh-positive Kinder geboren, als ihr nach der sechsten Gravidität versehentlich Blut ihres Ehemannes übertragen wurde. Das siebte Kind erkrankte an einem ausgeprägten Icterus gravis. Daß die inkompatible Bluttransfusion gerade den sonst äußerst selten betroffenen ersten Kindern zum Schicksal werden kann, ersieht man aus den Beobachtungen von KUNDRATITZ und GROSS (199). Unter 139 M.h.n.-Kindern waren 23 Erstgeborene, deren Mütter unverträgliche Bluttransfusionen erhalten hatten. Diese Warnungen werden durchaus zu Recht auch heute noch ausgesprochen, berichtet doch GUTHOF (121) in allerletzter Zeit von entsprechendem Zuwiderhandeln von Seiten der Hausärzte im Sinne einer Hausmittel-Therapie u.a. bei Schwangerschaftstoxikosen. Ein erstgeborenes Kind, dessen Mutter durch zweimalige Blutinjektion vom Ehemann im dritten Graviditätsmonat sensibilisiert worden war, starb trotz vorgenommener Austauschtransfusion an Icterus gravis. Ein anderes Mal wurde die Bildung eines Anti-Kell-Antikörpers nach einer Transfusion bewiesen. Ergänzend warnen KRAH und DICKGIESSER (192) vor einer anderen, allerdings per se seltenen Sensibilisierungsmöglichkeit. Vom M.h.n. betroffen wurde ein erstes Kind einer rh-negativen Frau, die nachweislich zuvor weder einen Abort noch eine Bluttransfusion oder -injektion erlebt hatte. Sie war durch Resorption aus den bluthaltigen Knochen- und Gewebsanteilen eines Rh-positiven Transplantates immunisiert worden. FRANKEN (100) warnt ebenso neben der kriminellen Abtreibung vor der medizinisch indizierten Schwangerschaftsunterbrechung als möglichen Sensibilisierungsursachen. Alle Autoren kommen zum übereinstimmenden Ergebnis, Frauen und Mädchen gruppen- oder faktoreninkompatibles Blut

weder zu injizieren noch zu transfundieren, es bei ihnen weder zur Vorprobe noch zum Nachweis fraglicher Sensibilisierung noch im Transplantat zu verwenden.

DAHR (62) weist im Zusammenhang mit dem M.h.n. darauf hin, daß Impfstoffe im Sinne eines A-Antigens wirken könnten, z.B. sowohl bei aktiver als auch bei passiver Immunisierung gegen Diphtherie und Tetanus.

Zu berücksichtigen bleibt die eventuelle zusätzliche Belastung des Neugeborenen durch Antikörper oder seine Sensibilisierung durch Antigene in der Muttermilch, wenngleich sich darüber bis heute noch keine einheitliche Meinung herausgebildet hat. KAYSER (170) rät, die Muttermilch zu vermeiden oder abzukochen. DUNN (81) wies Antikörper in der Muttermilch nach und lehnt die Brustfütterung ab. WALKER und NELIGAN (333) machten keine beunruhigenden Erfahrungen und befürworten die Stillung mit Muttermilch. MOSLER (236) untersuchte Kolostrum und Milch von 40 Wöchnerinnen auf Blutgruppenantigene. Er fand zur mütterlichen Blutgruppe passende Isoagglutinine, daneben aber, was er nicht erwartete, Anti-A- und Anti-B-, selten sogar Anti-O- und Auto-Antikörper. Dabei waren homo- oder heterospezifische Gravidität ohne Einfluß auf Häufigkeit und Verteilung der Antikörper. Obwohl GASSER (105) die enterale Aufnahme mütterlicher Antikörper für bislang unbewiesen hält, scheint es ihm dennoch sicherer, in den ersten Wochen keine Muttermilch zu geben. VAHLQUIST (325) mißt dem extrauterinen Antikörperübertritt aus dem Kolostrum auf das Kind keine Bedeutung bei. PIGEAUD und GABRIEL (254) halten Muttermilch bei ABO-Inkompatibilität für ungefährlich. KALOUD (166) erlebte einen Transfusionszwischenfall bei einer A-O-Inkompatibilität, als er A-Blut übertrug, und hält eine durch die Muttermilch stattgefundene Sensibilisierung für möglich. Eingehende, vergleichende Untersuchungen über den Gehalt an Anti-A und Anti-B in Serum-, Kolostrum- und Milchproben von 97 Müttern und ihren Kindern unternahmen BOORMANN, DODD und GUNTHER (35). Die Anti-A- und Anti-B-Agglutinititer variierten im mütterlichen Serum von 16 - 1000, im Kolostrum von 2 - 64000, in der Milch von 1 - 1000 und im kindlichen Serum von 0 - 16. Zwar beobachteten sie einen Zusammenhang sowohl zwischen der Titerhöhe in Kolostrum und Milch als auch zwischen Kolostrum und mütterlichem Serum, jedoch fand sich kein Zusammenhang zwischen der Titerhöhe im Kolostrum bzw. in der Milch und der im kindlichen Serum. Diesem Ergebnis schlossen die Autoren folgenden Versuch an: sie gaben einem Rh-positiven und 20 rh-negativen Säuglingen in ihren ersten Lebenstagen mit Rh-Antikörpern versetztes Serum und ebensolche Milch. Weder mit dem NaCl-, Trypsin- noch dem indirekten Coombstest waren Antikörper im kindlichen Serum nachzuweisen. Da die Autoren eine Täuschung für nicht ausgeschlossen halten, empfehlen sie bei sensibilisierten kindlichen Zellen in den ersten acht Tagen Hitzebehandlung der Brustmilch.

B DIE BETEILIGTEN BLUTGRUPPEN

1) Bisher beobachtete Blutgruppen- und Blutfaktoreninkompatibilitäten

Eingehende, allgemeine Übersichten über die Systeme von Blutgruppen und -faktoren geben PROKOP und SCHLEYER (265) sowie DAHR und KINDLER (63). Darüber hinaus stellten PROKOP und SCHLEYER (265) schon eine vergleichende Tabelle der Sensibilisierungsbeteiligung der verschiedenen Blutgruppen-Antigene in der Geburtshilfe auf. LEVINE und WALLER (210) noch nahmen das Rh-System in 92 % aller M.h.n.-Fällen als Ursache an. BICKENBACH (26) berechnete die Rh-Inkompatibilität auf 90 % gegenüber 10 % Beteiligung aller übrigen Systeme. FRANKEN (100) glaubt die 7 Systeme, die er außerhalb des Rh- und ABO-Systems aufführt, mit nur 1,5 % am M.h.n. beteiligt. Entsprechende Aufzählungen jüngsten Datums bisher bekannter, M.h.n.-bedingender Antigene und ihrer prozentualen Beteiligung finden sich bei RACE und SANGER (266), bei ALLEN und DIAMOND (4), die 49 Blutgruppen oder -faktoren erfaßten, und bei SCHAUMKELL (278), der 20 bis 30 % aller M.h.n.-Fälle außerhalb des Rh-Systems sucht. SCHAUMKELL (278) fügt außerdem die Bezeichnungen der jeweils entsprechenden Antikörper und deren zugehörigen Nachweismethoden an und bespricht Art und Schweregrad des M.h.n. bei den verschiedenen Systemen einschließlich familiärer und individueller Antigene mutativen Ursprungs wie z.B. des Diego-Antikörpers. Überhaupt haben immer wieder seltene Antigene und sporadisch auftretende individuelle Inkompatibilitäten zu Untersuchungen angeregt. SPEISER, MEZNIK-SCHÖNBAUER und KÜRSTEN (306) erwarten eine biologische Unverträglichkeit zwischen Mutter und Frucht durch das Lewis-System in 50 % aller Graviditäten. Daß dennoch nie eine Lewis-Inkompatibilität beobachtet wurde, erklären sich die Autoren durch die beim Feten noch schwach entwickelten Lewis-Eigenschaften oder durch einen möglichen Antagonismus zwischen dem ABO- und dem Lewis-System analog dem ABO-Rh-Antagonismus. HIRSZFELD und GRABOWSKA (138) beobachteten bei einer Frau mit mehreren habituellen Aborten einen Antikörper, den sie Z (a+) nannten. In der entsprechenden Bluteigenschaft der Frau Z (a-) wollen sie entweder eine rezessive Erbanlage oder eine Verlustmutante, d.h. eine serologische Mißbildung dieser einzelnen Frau, sehen. NAGEL (240) fand ein familiengebundenes Antigen "Sco", nachdem eine Frau ungeklärt drei Aborte und eine mazerierte Totgeburt erlebt hatte. Er begründet seine Annahme eines neuen Individualantigens ausführlich. Von einer sicheren Inkompatibilität durch Anti-Duffy (Fy a) berichtet BEVAN (23). Da er eine Fy a-Immunisierung in 22 % aller Ehen für möglich hält, fordert er eine regelmäßige Testung aller Schwangeren serien auch auf Anti-Fy a. GIBLETT, CHASE und CREALOCK (109) berichten vom tödlichen Ausgang einer Immunisierung durch das Antigen s. Nach diesen Autoren ist dieses der vierte bisher beobachtete Fall einer s-Sensibilisierung. Keine Beziehung jedoch sehen MATTHES

und KOTTMEYER (227) zwischen Blutgruppeninkompatibilitäten und dem Auftreten unspezifischer Kälteantikörper. DAHR und KINDLER (63) schließlich gehen im Zusammenhang mit erworbener hämolytischer Anämie auf den Mechanismus der Autoantikörperbildung ein und berühren ohne Stellungnahme die Frage, ob wohl niemals auch Autoantikörper Anlaß zum M.h.n. gewesen seien.

2) Die Rh-Inkompatibilität

Unter allen Antigenen, die zum M.h.n. führen können, ist das System der Rh-Faktoren am längsten bekannt und zugleich von prozentual größter Bedeutung. Dabei betont DAHR (62), daß man nicht von Rh-Untergruppen sprechen sollte, sondern daß diese vielmehr gleichwertige Faktoren seien. Dennoch bilden sie nach DAHR und KINDLER (63) ein System, da jeweils ein Antikörperpaar entgegengesetzte Agglutinationsreaktionen aufweist. DAHR und KINDLER (63), GALLASCH (103) und HOLLÄNDER (151) gehen auf die genetischen und serologischen Grundbegriffe des Rh-Systems ein. Danach stehen sich zwei Nomenclaturen gegenüber:

Wiener (amerikanisch)

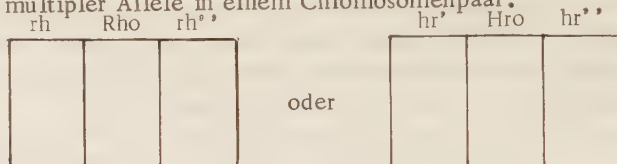
Fisher-Race (engl.)

Gen	Antigen	Abkürzung	Gen/Antigen	Abkürzung
R ¹	rh', Rho, hr''	Rh ¹	CDe	R ¹
R ²	hr', Rho, rh''	Rh ²	cDE	R ²
Ro	hr', Rho, hr''	Rho	cDe	ro
R ^Z	rh', Rho, rh'' Rh ¹ Rh ² (Rh ^Z)	Rh ^Z (Rh ^Z)	CDE	R ^Z
r'	rh', Hro, hr''	rh'	Cde	R'
r''	hr', Hro, rh''	rh''	cdE	R''
r ^y	rh', Hro, rh'' rh' rh'' (rh ^y)	rh' rh'' (rh ^y)	CdE	R ^y
r	hr', Hro, hr''	rh	cde	r

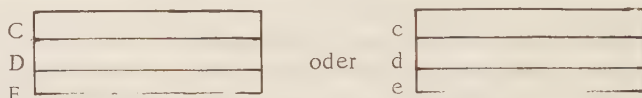
Analog stehen sich die Nomenclaturen der agglutinierenden Seren gegenüber:

<u>prozentuales Vorkommen</u>	<u>Wiener</u>	<u>Fisher-Race</u>
70 %	Anti-rh'	Anti-C
85 %	Anti-Rh o	Anti-D
30 %	Anti-rh''	Anti-E
80 %	Anti-hr'	Anti-c
65 %	Anti-Hr o	Anti-d
96 %	Anti-hr''	Anti-e

Den beiden Nomenclaturen entsprechen zwei Vererbungslehren. Nach Wiener ist ein Paar multipler Allele in einem Chromosomenpaar.



Nach Fisher-Race sind drei gekoppelte Genpaare in einem Chromosomenpaar.



Aus obigen Vererbungslehren ergibt sich als wesentlicher Unterschied ein serologischer. Nach Wiener gibt es Agglutinogene und Faktoren, beide durch entsprechende Antikörper nachweisbar. Dabei bedeutet ein Agglutinogen einen Komplex mehrerer Faktoren, die mit den jeweils homologen Antikörpern reagieren. Nach Fisher-Race gibt es nur einzelne Faktoren mit ihren zugehörigen Antikörpern. Also ist nach Wiener die Vererbung des Gen Komplexes nur als Ganzes möglich, nach Fisher-Race aber können sich Gene vor ihrer Vererbung austauschen. GALLASCH (103) hält somit die Fisher-Race-Nomenclatur vererbungstheoretisch irreführend, da nicht etwa Rh dominant gegenüber rh ist, sondern alle Rh-Faktoren sich untereinander kombinant verhalten. Aus Gründen sprachlicher Einfachheit möchte er jedoch die englische Nomenclatur für die Laborpraxis vorziehen.

HOLLÄNDER (146) wie auch RACE und SANGER (266) führen aus, daß keine genetische Bindung zwischen Rh-Blutgruppen und dem Geschlecht besteht, die Rh-Gene vielmehr an einem autosomalen Gen vererbt werden.

Aus seiner Erfahrung berichtet LUBOLDT (217) vom Vorkommen der Antikörper

Anti-D	als häufig (93 %),
Anti-d	als äußerst selten,
Anti-C	als gelegentlich,
Anti-c	als gelegentlich,
Anti-E	als gelegentlich,
Anti-e	als selten.

Daß es trotz fehlender typischer, d.h. häufigster Rh-Konstellation Mutter d und Kind D zur Inkompatibilität kommen kann, zeigt GASSER (105) an drei einleuchtenden Beispielen seiner Fälle.

Fall I	Vater	Kind	Mutter
	cDe	Cde	cde
<u>C (rh')</u>	Cde	cde	cde
	("Rh+")	("rh-")	("rh-")

C-c-Inkompatibilität

Fall II

VaterKindMutterE (rh'')

CDe
cDE

("Rh $\frac{+}{+}$ ")

cDe
cDE

("Rh $\frac{+}{+}$ ")

cDe
cde

("Rh $\frac{+}{+}$ ")E-e-Inkompatibilität

Fall III

c (hr')

cDE
cde

("Rh $\frac{+}{+}$ ")

CDe
cde

("Rh $\frac{+}{+}$ ")

CDe
CDe

("Rh $\frac{+}{+}$ ")C-c-Inkompatibilität

Weiterhin berichten SACKS et al. (273) von einem Einzelfall einer rh w (C w) Inkompatibilität, die zum M.h.n. führte. SCHAUMKELL (279) entdeckte bei zwei Rh-sensibilisierten Frauen im Verlauf ihrer Gravidität atypische Rh-Antikörper in ihrem Serum, möglicherweise unreife oder unvollständige Formen von Rh-Antikörpern, die jedoch ohne Auswirkung auf die fetalen und neonatalen Erythrozyten blieben.

MURRAY (239) forschte nach einer Beziehung zwischen dem väterlichen Genotyp und dem Schweregrad der kindlichen Erkrankung, wobei sie in einer Gesamtserie von 540 Vätern mit M.h.n.-erkrankten Kindern und einer zweiten Serie von Vätern mit totgeborenen M.h.n.-erkrankten Kindern den väterlichen Genotyp analysierte. Sie ersah aus ihren Ergebnissen, daß erhöhte Gefahr der Sensibilisierung überhaupt und dazu ein erhöhtes Risiko einer Totgeburt bestehen, wenn der Vater im Genotyp R1 R2, besonders aber, wenn er R2 R2 ist. Ebenso stellt sich heraus, daß gegenüber der sonstigen Verteilung der Väter mit dem Genotyp O mit M.h.n.-erkrankten Kindern auffallend viele Väter (84 %) totgeborener M.h.n.-erkrankter Kinder im Genotyp O waren. Als die Autorin nunmehr den kindlichen Genotyp zur Notwendigkeit einer Therapie beim M.h.n. in Beziehung setzte, ergab sich, daß ein Kind mit dem Genotyp R2 r mit 70 % Wahrscheinlichkeit Therapie erforderte gegenüber einem Kind mit dem Genotyp R1 r mit nur 50 % Wahrscheinlichkeit.

3) Die ABO-Inkompatibilität

Wenn STIENEN (312) anführt, daß bis 1950 wohl kaum mehr als 80 Fälle von ABO-Inkompatibilität in der Weltliteratur bekannt geworden seien, so wird hieraus die offensichtliche Diskrepanz der Häufigkeit der Rh- und der ABO-Inkompatibilität ersichtlich. STIENEN glaubt, da eine ABO-Immunisierung zumeist als leicht verlaufender Icterus praecox, selten mit ausgeprägten M.h.n.-Symptomen auftritt, würden viele ABO-Inkompatibilitäten wohl nicht erkannt. Außerdem bestehe eine ver-

schieden starke Bindungsfähigkeit fetaler bzw. kindlicher Zellen für Rh- und für ABO-Antikörper. Nur Kinder mit besonders starker Bindungsfähigkeit erkrankten im ABO-System. Schon BOORMANN und DODD (34) nahmen zu dieser Diskrepanz Stellung und glaubten im Nichtvorkommen der wasserunlöslichen Rh-Antigene im Gewebe eine Erklärung gefunden zu haben. Sie stellten sich vor, daß möglicherweise somit nur auf die ABO-Antikörper bei ihrer Placentapassage ein kindlicher Hemmeffekt ausgeübt wurde. DAHR (62) nimmt an, daß das so auffallend unterschiedliche Vorkommen von Rh- und ABO-bedingten Erythroblastosen in der Art der jeweiligen Antikörper begründet liege. Im ABO-System sind Antikörper naturgemäß vorhanden und zudem sind sie von einer für die Placentapassage ungünstigen Molekülgröße. Seit der zunehmenden Diagnose auch des ABO-bedingten M.h.n. unterzog VALENTINE (326) die prozentuale Verteilung von ABO- und Rh-Immunisierung einer kritischen Betrachtung. Er stellte heraus, daß ein ABO-bedingter M.h.n. einmal unter 71 Geburten und in 7 % aller ABO-inkompatiblen Mutter-Kind-Konstellationen auftritt. LEIKIN, RHEINGOLD und SITES (205) konnten in 5,6 % der von ihnen erfaßten ABO-unverträglichen Mutter-Kind-Kombinationen das tatsächliche M.h.n.-Auftreten feststellen, d.h. bei zwölf von 230 Kindern. COPELAND, VORYS und ULLERY (52) führen 5-20 % aller M.h.n.-Fälle auf eine ABO-Inkompatibilität zurück und glauben an ein zukünftiges prozentual gleiches Vorkommen von Rh- und ABO-bedingtem M.h.n. mit zunehmender Diagnose des letzteren.

Über die prozentuale ABO-Gruppierung bei M.h.n.-erkrankten Kindern und ihren Eltern gehen die Meinungen teilweise auseinander. DAVIES et al. (70) beobachteten eine väterliche Tendenz zur Blutgruppe O, eine mütterliche zu A, während die kindliche der Norm entsprach, immer am durchschnittlichen Vorkommen in der Bevölkerung gemessen. MOSLER (335) mißt den Mutter-Kind-Kombinationen O-A und O-B größere pathogenetische Bedeutung bei als den Kombinationen A-Ab, B-AB und O-AB. Kindliches A1-Antigen kann ebenso wie A2-Antigen zur mütterlichen Sensibilisierung führen, wenn auch nie isoliert, da immer ein mütterlicher gleichzeitiger Anti-A1- und Anti-A2-Antikörperanstieg erfolgt. Eine wichtige Rolle spielen auch die irregulären Agglutinine α_1 und α_2 bei den Mutter-Kind-Kombinationen A1-A2 oder A2-A1, die beide zum M.h.n. führen können. DAHR (62) sieht die Möglichkeit einer Immunisierung im ABO-System nur dann gegeben, wenn die Mutter nicht den Blutgruppen A oder B, der Fet dagegen einer von diesen angehöre, oder auch bei einer A1-A2 Differenz. Auch ALLEN und DIAMOND (4) betonen, daß die Mutter eines innerhalb der ABO-Blutgruppen am M.h.n.-erkrankten Kindes fast stets die Blutgruppe O, nie AB habe, während ein O-Kind nie sensibilisiert würde. Ebenso fanden LEIKIN, RHEINGOLD und SITES (205) und GUNSON (119) alle Mütter ihrer bei ABO-M.h.n. therapierten Kinder der Blutgruppe O zugehörig.

Auf Widerspruch stießen SACHS und TRENTMANN (272) mit ihrer Behauptung an Hand eines eigenen Falles, daß eine gegen A1 sensibilisierte Mutter gesunde Kinder erwarten könne, nicht nur, wenn diese der Gruppe O, auch wenn sie der Gruppe

A2 angehört. Das bedeutet, daß bei Heterozygotie des Ehemannes nicht nur von A1O sondern auch von A1A2 50 % gesunde Neugeborene selbst nach vorherigen durch A1-Antikörper erkrankten Kindern zu erhoffen sind. DAHR (56, 61) bringt dagegen als wesentlichsten Einwand, daß nicht zu erwarten sei, daß gegen A1-Antigene gebildete Antikörper sich nicht auch gegen A2-Antigene auswirkten. Der umgekehrte Fall, daß A1-Feten von einer A2-Immunisierung unbehelligt blieben, sei eher denkbar. Wahrscheinlich aber würden A2-Kinder einer A1-immunisierten Mutter in geringerem Ausmaß erkranken, da A2-Blut gegenüber Anti-A-Antikörper eine geringere Avidität überhaupt besitze. In eigenen Untersuchungen hierzu stellten BERNDT und FELDMANN (20) fest, daß das sogenannte irreguläre Anti-A1 oder α_1 ein spezifisches, nur gegen A1-Blutkörperchen gerichtetes Agglutinin ist. Anti-A2 oder α_2 dagegen sei eine ungünstige Bezeichnung, da es nicht ein Anti-A-, sondern vielmehr ein Anti-O-Agglutinin sei, das sowohl O- als A-Erythrozyten agglutiniere. Letzteres beruhe wohl auf der auch im A-Antigen vorhandenen O-Substanz. Im übrigen erwarten auch diese Autoren von einer A1-sensibilisierten Frau eine Reaktion auf ein A2-Kind, wenn nur die mütterliche Antikörperbildungsbereitschaft genügend ausgeprägt ist. Da aber generell bei einer A-Immunisierung ein Titeranstieg sowohl von A1 als von A2 zu verzeichnen ist, brächte erst eine nachgewiesene A1-A2 Mutter-Kind-Inkompatibilität die Erklärung, ob sich die A1- und A2-Antigene nur quantitativ oder wirklich qualitativ unterscheiden. Zwei durch Anti-A2 ernst erkrankte M.h.n.-Kinder, deren Mütter O und deren Väter A2 waren, erlebte KRÜPE (196). Da dem Autor eine spezifische A2-Sensibilisierung der Mütter sicher scheint, wobei auch hier in beiden Fällen der Agglutinationstiter von A1 ebenso hoch war wie der von A2, scheint ihm die Möglichkeit einer Immunisierung allein durch A2 gesichert.

COPELAND, VORYS und ULLERY (52) machten die Erfahrung, daß in 54 % aller ABO-bedingten M.h.n.-Fälle eine Beobachtung nötig ist. Sie wie auch PIGEAUD und GABRIEL (254) sprechen die allgemeine Erkenntnis aus, daß der ABO-M.h.n. gewöhnlich weniger heftig als der Rh-M.h.n. verläuft, wenngleich er nach HEMPEL und BREIDENBACH (133) häufiger vorkommt, HOLLÄNDER (147) kennzeichnet das Verhältnis von ABO-M.h.n. zu Rh-M.h.n. als etwa 5 : 1, das Verhältnis schwerer Erkrankungsformen jedoch als 1 : 5. BALLOWITZ (12), WOLFF (354) und KEUTH (179) als auch WÖLLNER und PLÜCKTHUN (355) betonen, daß im Einzelfall darauf kein Verlaß sei, bestätigt von GRUMBACH und GASSER (115), die unter 9 ABO-Fällen neben Anämie und Hepatosplenomegalie zwei mazerierte Totgeburten und einen Kernikterus erlebten, weiterhin von BOCK, von FINCK und EILERS (31), die von einem Fall einer A1-Immunisierung mit aufeinanderfolgender Totgeburt, einem tödlichen Icterus gravis und einem geheilten Ikterus berichten. KRÜPE (196) sah infolge einer A2-Sensibilisierung in einer Familie ein totgeborenes erstes Kind, in einer anderen einen Icterus gravis mit neurologischen Spätschäden. GOLD, EPURE-FOTINO und JANCO (111) analysierten 68 Fälle von ABO-M.h.n., darunter 61 milde Formen, 7 ernste und 4 mal Kernikterus. Unter 44 ABO-M.h.n.-Fällen von PIGEAUD und GABRIEL (254) starben zwei intrauterin, zwei bald post partum.

Eine Beobachtung ganz anderer Art machten ZETTERSTRÖM, STRINDBERG und ARNOLD (359). Es fiel ihnen auf, daß bei Kindern diabetischer Mütter eine gegebene ABO-Inkompatibilität immer zum M.h.n. führte, so bei 5 von 29 Neugeborenen. Sie vermuten einen durch den Diabetes verursachten zusätzlichen Placentadefekt.

4) Die Rh-ABO-Mischsensibilisierung

PETTENKOFER (252) lehnt eine deutliche Abhängigkeit der Häufigkeit des Rh-bedingten M.h.n. von der ABO-Gruppierung unter den Müttern ab und hat damit wohl die Mehrheit der Autorenmeinungen gegen sich. LUCIA, HUNT und TALBOT (220) untersuchten 228 Rh-sensibilisierte, gravide Frauen. Während von den 124 Müttern, die M.h.n.-Kinder gebären, 66, d.h. 53,2 %, die Blutgruppe A hatten, entsprach unter den anderen Müttern, deren Kinder sich als rh-negativ oder Rh-positiv und gesund erwiesen, die ABO-Verteilung der Norm, wie dies auch bei den M.h.n.-Kindern der Fall war. Hierzu sicherten LUCIA und HUNT (218) durch Blutgruppen- und Blutfaktorenbestimmung an 11649 Rh-positiven und rh-negativen Frauen, daß deren ABO-Gruppierung kaum von der Norm abwich, daß also zunächst kein Zusammenhang zwischen dem Rh- und dem ABO-Vorkommen gegeben ist. In einer weiteren Untersuchungsreihe (219) ersahen sie in 80 % unausgewählter Gravider eine ABO-Verträglichkeit zwischen Mutter und Föt gegenüber 95 % ABO-Kompatibilität zwischen Rh-sensibilisierten Frauen und ihren M.h.n.-Kindern. So scheint es den Autoren durchaus möglich, daß eine ABO-Kompatibilität die Entwicklung einer Rh-Sensibilisierung fördert, vielleicht im Sinne mangelnder Antigenkonkurrenz. Auch SPEISER (304,305) glaubt an eine protektiv-antagonistische Wirkung des ABO-Systems auf die Rh-Faktoren. HOPPE und WIENCKE (152) erhärten diesen Zusammenhang durch eigene Fälle, wo unter 49 Mutter-Kind-Paaren mit Rh-Immunsierung 48 mal eine ABO-Kompatibilität vorlag - statt wie zu erwarten 38 mal - und nur 1 mal eine ABO-Unverträglichkeit - statt zu erwartender 11 mal. SCHEFFLER (282) sieht zwei mögliche Erklärungen für diesen Schutzmechanismus. Bei vorliegender ABO-Unverträglichkeit könnten vorhandene Agglutinine übergetretene Erythrozyten auflösen, bevor es überhaupt zur Rh-Immunsierung käme. Vielleicht auch entstünden in solchen Fällen vermehrt Fehlgeburten. KALOUD (166) konnte nur selten Mischsensibilisierungen beobachten und berichtet von zwei eigenen Fällen. SCHAUMKELL (278) und SCHELLONG (284) legen auf die klinische Bedeutung der Mischsensibilisierung, obwohl bisher infolge serologischer Nachweisschwierigkeiten kaum erörtert, schon aus dem Grunde Nachdruck, daß in solchen Fällen sorgfältige Wahl des Transfusionsblutes für das Kind getroffen werden muß. GUNSON (117) empfiehlt für solche Fälle rh-negatives, neutralisiertes Blut der Gruppe O. Der Autor berichtet ausführlich über drei Fälle der Mischsensibilisierung, da die Mutter stets die Blutgruppe O hatte, das Kind Blutgruppe A und Ausscheider war. Auch GUNSON glaubt an einen schützenden Einfluß einer ABO-Inkompatibilität auf eine gleichzeitige Rh-Inkompatibilität.

5) Die Häufigkeit des Morbus haemolyticus neonatorum und die offensichtliche Diskrepanz zwischen dem Vorkommen inkompatibler Ehekonstellation und tatsächlicher Erkrankung des Kindes

BICKENBACH (27) gibt die Häufigkeit des M.h.n. mit 4 % aller Geburten an. KAYSER (170) bestätigt dies und gibt darüber hinaus an, daß sich bei 1 % aller obduzierten Kinder bis zu 3 Jahren und bei 2 % aller obduzierten Kinder ab dem 8. Lebensjahr M.h.n. herausstelle. Nach HUMMEL (153) müßte rechnerisch die eheliche ABO-Blutgruppenkonstellation in 40 % aller Ehen den M.h.n. ermöglichen, in Wirklichkeit aber sind nur 22,4 % aller Graviditäten heterospezifisch. Bezüglich des Rh-Systems ist das Verhältnis nur 13:9. Die ehemäßige Rh-Gefährdung führt also dreimal so oft zum M.h.n. wie die ABO-Gefährdung. Auf 1000 Geburten fallen 5 Rh-bedingte und 5 ABO-bedingte Erythroblastosen, dazu 5 Fälle ABO-bedingten Icterus praecox. WALKER und MURRAY (330, 331) als auch KÄSER (168) geben das Auftreten des M.h.n. jeweils bei ihrem Patientengut mit 5 % aller Geburten an. PETTENKOFER (252) glaubt vergleichend, daß der M.h.n. in Deutschland häufiger auftrete als in Amerika. FRANKEN (100) deutet auf die Diskrepanz von 12-15 % Rh-inkompatibler Ehen, daraus nur 0,25 % der Kinder mit M.h.n. hervorgehen. Auch HARTMANN (129) findet in eigener Untersuchung unter 3309 entsprechend gefährdeten Ehekonstellationen bei nur 175 von diesen ein M.h.n.-Vorkommen. Eine Deutung dieses Phänomens versuchten schon BRAMBELL und MITCHISON (40) an Hand des Markierungsbegriffes. Danach vermag ein Organismus keine Antikörper gegen Antigene zu bilden, denen er zu einem genügend frühen Zeitpunkt seiner Entwicklung ausgesetzt war. Voraussetzend, daß ebenso wie mütterliche Antikörper auch mütterliche Antigene den Feten erreichen, folgern die Autoren, daß das Kind also niemals Antikörper gegen seine eigenen Antigene noch gegen die seiner Mutter bilden können wird, d.h. ein rh-negatives Kind einer Rh-positiven Frau würde keine Rh-Antikörper bilden, wohl aber ein rh-negatives Kind einer rh-negativen Frau. Die Autoren werten dies als Möglichkeit, die nicht vorauszusagende Reaktion rh-negativer Personen auf die Rh-Inkompatibilität zu erklären.

III DIE KLINISCHEN ERSCHEINUNGSFORMEN DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

KREBS und HAUPT (194) u.a. konstatieren die wachsende Zahl von Klinikeinweisungen erythroblastose-erkrankter Kinder. KEUTH (179) gibt einen Überblick über den sprunghaften Anstieg in der Kölner Kinderklinik, wonach 1957 13 Rh-immunisierte Kinder eingewiesen wurden, 1958 20 Rh-, 8 A-immunisierte und 1 B-sensibilisierte, während in den ersten 5 Monaten von 1959 bereits 22 Kinder mit Rh-M.h.n., 7 mit A-, 1 mit B- und 3 mit selteneren Inkompatibilitäten kamen.

und SCHLEYER (265) umreißen zusammenfassend die gesamte Symptomatik der Erythroblastose. Nach MARTIUS (225) umfaßt der M.h.n. die folgenden

fetalen und neonatalen Erkrankungen: die Anaemia neonatorum, den Icterus praecox et gravis, den Hydrops fetus universalis und die Lebercirrhose. Diese Erkrankungen sind keine graduellen Steigerungen der einen Form in die andere (BICKENBACH, 27, MARTIUS, 225). Auch liegt, wie BICKENBACH (27) es formulierte, oft eine symptomarme Latenzzeit zwischen der Geburt und der Ausprägung eines oder mehrerer obiger Symptome. Das Allgemeinbefinden ist, zumindest bei der ABO-Inkompatibilität, nach WÖLLNER und PLÜCKTHUN (355) beim M.h.n. oft nur wenig beeinträchtigt.

A DIE ANAEMIA NEONATORUM

KÜSTER (271) führt die Anaemia neonatorum auf eine Knochenmarkssperre zurück. KLEES und SCHLAGETTER (183) sehen sie als ein Teilsymptom der allgemeinen Mesenchymschädigung beim M.h.n. an. KÖLBL (189) spricht von pseudaplastischer Anämie. Nach eigenen Untersuchungen glaubt er auch diese nach erfolgter Austauschtransfusion wiederkehrende Anämie nicht im Abbau körperfremder Erythrozyten begründet, sondern in der primären Antikörperschädigung der kindlichen, erythropoetischen Zentren. ALLEN und DIAMOND (3, 4, 5) stellen zwar die Hämolyse in den Vordergrund aller M.h.n.-Symptome. Ihre Ergebnisse autoptischer Untersuchung von M.h.n.-Kindern jedoch lassen sie glauben, daß die Anaemia neonatorum nicht allein durch den beschleunigten Erythrozytenabbau verursacht wird, vielmehr gleichzeitig durch eine insuffiziente Blutkörperchenproduktion. Die Untersucher teilten die Kinder nach den Reifestadien ihrer Hämatopoesezentren in vier Gruppen ein und verglichen die jeweiligen pathologischen Befunde mit Retikulozyten- und Hämoglobinwerten sowie mit Werten kernhaltiger Zellen lebender, gesunder Kinder. Dabei verhielt sich die Reife der Erythrozyten umgekehrt proportional zum Ausmaß der Erythropoese. Die Autoren schließen hieraus auf eine allgemeine Reifungsverzögerung der roten Blutkörperchen beim M.h.n., obwohl doch eher eine vermehrte als eine verminderte Erythropoese zu erwarten sei. Je größer aber die Anämie, desto größer war auch die Blutproduktion, letztere aus der Anzahl unreifer Erythrozyten und der Hämoglobinkonzentration berechnet. SCHWEIER (291) berichtet von einem Fall schwerster Rh-bedingter Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 5 % zur Veranschaulichung, daß die Anaemia neonatorum sehr wohl ohne große Hyperbilirubinaemie vorkommt.

B DER ICTERUS PRAECOX UND DER ICTERUS GRAVIS

Der Icterus praecox ist eine milde Form des M.h.n. (HALBRECHT, 127). Er kann sowohl aus einer ABO- als auch einer Rh-Inkompatibilität folgen und ist häufig schon bei einem ersten Kind anzutreffen. HALBRECHT fand einen Icterus praecox unter 180 Geburten. Außer einem erhöhten Bilirubingehalt in ihrem Serum ist die Blutchemie dieser Kinder nicht verändert. Der Autor erachtet die sofortige sowie die zukünftige Prognose der Icterus praecox-Kinder, die keine spezifische Thera-

pie erfordern, für günstig, da er bei Nachuntersuchungen in 10 Fällen bis zum dritten Lebensjahr keine neurologischen Spätschäden fand.

Wesentlich bedenklicher ist das Krankheitsbild des Icterus gravis, nach GERARD (107) die schwerste Komplikation des lebendgeborenen M.h.n. -Kindes, nach ALLEN und DIAMOND (2) die einzig entscheidende Todes- und Verkrüppelungsursache nach dem ersten Lebenstag. Eine Übersicht der Sektionsbefunde Neugeborener mit Kernikterus von BICKENBACH (26) und LINDSAY (213) zeigt das Ausmaß der möglichen Schäden. FALK (89) beobachtete, daß auch der Kernikterus an Häufigkeit in den letzten Jahren zunimmt, sowohl durch ätiologisch ungeklärte Fälle als durch die vermehrten Diagnosen im ABO-System. SOEKEN (303) und KELLNER und STOERMER (173) fechten an, daß der Name Kernikterus, der ein rein pathologisch-anatomischer Begriff ist, heute weitgehend dem klinischen Ausdruck Icterus gravis gleichgesetzt wird. Kernikterus im Sinne irreversibler Schädigungen des Zentralnervensystems könne bereits bei Geburt vorliegen, ein makroskopischer Befund vitalgefärbter Hirnregionen sei jedoch nie vor dem dritten Lebenstag anzutreffen. Dem widersprechen KÜSTER und DORTMANN (200), die in eigenen Untersuchungen an Gewebekulturen bewiesen, daß der Kernikterus nicht eine sekundäre Gelbfärbung bereits durch Anoxaemie des Gehirns, Lebergifte oder unmittelbare Antigen-Antikörperreaktion geschädigter Nervenzellen ist. Gewebekulturen nekrotisieren teilweise bei einer Bilirubinkonzentration von 20 mg%, größtenteils bei 40 mg%, d.h., das indirekte, reine Bilirubin hat eine toxische Wirkung per se und primär. Somit erachten die Autoren "Bilirubinencephalopathie" als treffende Krankheitsbezeichnung.

Diese begrifflichen Auseinandersetzungen zeigen zugleich das Wesen und Ausmaß des bis heute heiß umstrittenen Problems der Ätiologie des Kernikterus. SCHÖNENBERG (288) weist degenerative Veränderungen und intensive gelbe Pigmentierungen der Ganglienzellen der Medulla oblongata, des Hirnstammes und zuweilen der grauen Rindensubstanz nach. Er zweifelt die ätiologische Bedeutung der gesteigerten Permeabilität der Bluthinschranke an, da dem die Erkrankung nur eines Teiles der Neugeborenen an Icterus gravis bei doch gleichen Voraussetzungen aller widerspräche. Er hält die primäre Bedeutung der Durchblutungsstörungen, die vom ersten Fetalmonat bis zur Geburt eintreten können, für wahrscheinlicher. Die infolge Antigen-Antikörperreaktion gestörte Kapillarpermeabilität mit folgender Exsudation in das Gehirngewebe sei der entscheidende Faktor und der Bilirubinübertritt in das Gehirngewebe bereits das zweite Stadium. VAN BOLHUIS (33) führt die vorwiegend extrapyramidalen Störungen beim Icterus gravis auf die Antikörper neutralisierende Wirkung des kindlichen Gewebes vor allem im corpus striatum zurück. KÜSTER (271) klärte im Tierexperiment, daß die schützende Funktion der Endothelmembran der Hirngefäße durch Dauer und Konzentration der Bilirubineinwirkung begrenzt wird. Injizierte der Untersucher einmalig eine konzentrierte Bilirubinlösung in die Carotis von Kaninchen, so erfolgte kein Bilirubinübertritt in das Nervengewebe. Letzteres bewirkte erst eine halbstündige Infusion einer Bilirubinlösung in die Carotis. Dann wurden die Hirnrinde sowie Kerngebiete betroffen. Zwar verwendete der Autor eine äußerst hohe Bilirubinkonzentration, aber er weist darauf hin, daß beim menschlichen Kernikterus Gefäßschäden

den Übertritt erleichtern und die niedrige Bilirubinkonzentration immerhin gelang einwirkt. GERRARD (107) neigt zu der Ansicht, daß die Hirnpigmentierung sekundär nach primärer Nervenzellschädigung erfolge. Aus einer vergleichenden Studie des Kernikterus bei 82 Kindern mit M.h.n. und 44 ohne M.h.n. gewinnt er die Überzeugung, daß die Neuropathologie des Kernikterus bei beiden Gruppen gleich sei. Weiterhin beobachtete er einen beträchtlichen Blutzuckerabfall bei Icterus gravis-Kindern trotz zusätzlich intravenös oder oral gegebener Glukose. Das läßt den Autor an einen stoffwechselbedingten Ursprung des Kernikterus denken dahingehend, daß eine Hypoglykämie vereint mit Anoxie und Bilirubintoxizität zur Zerstörung des schnell wachsenden nuclearen Gewebes mit seinem großen Stoffwechsel führen kann. Da aber das kindliche Gehirn gegenüber Sauerstoffmangel und Hypoglykämie so viel weniger empfindlich ist als das Erwachsenengehirn, wäre dennoch eine so dramatische Reaktion wie der Kernikterus durch Leberschaden und Icterus allein kaum erklärbar. Dem Autor scheint es eher glaubhaft, daß, besteht eine schon in utero vorhandene physiologische "biochemische Unordnung", wie z.B. die Durchtränkung des Gewebes mit Hexokinase, über die Geburt hinaus, dies zur Ursache irreversibler Hirnschäden werden kann. PATZER (250) glaubt den Icterus gravis weitgehend unabhängig von der Art des ursächlichen Reizes, beim M.h.n. also von der Antigen-Antikörperreaktion. Der fetale oder neonatale Organismus reagiere allgemein mit Icterus auf Störungen der Kapillarpermeabilität, die auch beim septischen wie infektiösen Icterus und beim Icterus nach Sauerstoffmangel vorlägen. Noch einmal betonen PATZER und STECH (251) in einem übersichtlichen Pathogeneseschema die zentrale Stellung der Kapillarschädigung. Die verschiedenen Symptome des Icterus gravis seien nicht voneinander abhängige, sondern parallele Reaktionen. Auch sterbe das Icterus gravis-Kind nicht nur an seiner Zerebralschädigung. Ein protoplasmatischer Kollaps unter Schocksymptomen führte ebenso zum Tod wie eine kapillare Blutung in Herz, Lunge oder Zentralnervensystem. Seröse Ergüsse beschleunigten oft den tödlichen Ausgang, während Stoffwechselstörungen wohl von sekundärer Bedeutung seien. STRACKE (314) schließt sich der Vermutung an, daß Durchblutungsstörungen des Gehirns, die bereits fetal zur Nervenzellschädigung führen, pathogenetisch entscheidend sind. Er gibt eine ausgiebige Übersicht eigener Sektionsbefunde bei Kernikterus-Kindern an Placenta, Leber, Milz, Pankreas, Haut und Schleimhäuten und am gesamten Zentralnervensystem. Er und auch KÜHL (197) weisen auf den Status dysmyelinatus und die Zellarmut besonders im Bereich der Stammganglien und auf die typische, undeutliche Abgrenzung der einzelnen Hirnrindenschichten hin. KÜHL aber bewertet ihre Obduktionsbefunde als Folge primärer Gefäßbindegewebsveränderungen durch unmittelbare Antigen-Antikörperreaktion und sekundärer Permeabilitätsbeeinträchtigung mit Hypoxidose des Gewebes. Denn der Grad der beobachteten Veränderungen schien ihr sichtlich vom Antikörpertiter und der kindlichen Lebensdauer abhängig zu sein. Umfassende Studien des Kernikterus legte SOEKEN (302, 303) vor. Sie unterscheidet drei Stadien des Kernikterus: eine akute Icterusphase = häufig schon mit nervösen Symptomen verbunden-, eine relativ symptomarme Phase mit Gedeihen des Kindes und als drittes Stadium wenige Wochen bis Jahre später ein Zurückblei-

ben körperlicher und geistiger Fähigkeiten. Aus eigener Erfahrung spricht die Autorin von 40 % aller M.h.n.-Kinder einschließlich der Totgeburten und des Hydrops fetus universalis, die mit bereits vorgeschädigtem, teils irreversibel verändertem Zentralnervensystem geboren werden. Vorwiegend der Sauerstoffmangel wirke sich entwicklungshemmend auf die hierfür empfindlichen Hirnteile aus, bis zum Untergang von Nervenzellen. Dabei sei die Hypoxidose doppelter Genese: zum einen hielten die die Placenta leicht passierenden Konglutinine an den kindlichen Erythrozyten und hemmten die Sauerstoffübertragung auf das Gewebe, zum anderen wirkten die Antikörper direkt auf die Gewebszellen ein und lähmten die sauerstoffübertragenden Zellfermente. Zusätzlich erhöhe der O₂-Mangel die Permeabilität der Kapillaren und der Bluthirnschranke. Das Bilirubin selbst scheine die Cytochromoxydase zu hemmen. Beim Neugeborenen ereigne sich ein akuter Nervenzellbefall in vorgeschädigten Kernen, womit der Icterus gravis ein Sekundärschaden sei. ALLEN und DIAMOND (2,4) halten die direkte Toxizität des Bilirubins bei hoher Konzentration für wahrscheinlich. Da die vorhandene bzw. fehlende Placenta der Hauptunterschied zwischen dem Fetus und dem Neugeborenen ist, so argumentieren sie, scheint die Placenta an der niedrigen Bilirubinkonzentration des Feten in dem Sinne beteiligt zu sein, daß das kindliche Bilirubin über die Placenta in den mütterlichen Kreislauf gelangt und von der Mutter ausgeschieden wird. Somit sei eine Kontrollierung der mütterlichen Pigmentausscheidung in der Gravidität empfehlenswert. Vielleicht aber auch sei das indirekte Bilirubin nicht placentalpassabel, da es ja auch die Leber- und die exkretorischen Nierenzellen nicht zu passieren imstande sei. Dann wäre denkbar, daß von der Mutter auf das Kind eine Substanz übergehe, die die Umwandlung kindlichen indirekten Bilirubins in direktes fördere. Nur das indirekte Bilirubin ist schädlich, und in eigener Untersuchung bestätigten KELLNER und STOERMER (173) einwandfrei, daß die beim Kernikterus in großen Stammganglien und bestimmten Großhirnregionen gefundene Pigmentierung reines indirektes Bilirubin ist. Übereinstimmend mit FALK (89), WASHINGTON (336) und ZETTERSTRÖM, STRINDBERG und ARNOLD (359) führen die Autoren die Erhöhung des indirekten Bilirubins im Serum auf die neonatale Leberinsuffizienz zurück - sei diese durch Unreife oder Antikörperschädigung entstanden -, das Bilirubin durch Koppelung an die Glukuronsäure in direktes zu überführen. ERNSTER, HERLIN und ZETTERSTRÖM (86) erkannten im Tierversuch, daß das Bilirubin die oxydative Phosphorylierung sowohl in isolierten Rattenlebern als auch in isolierten Gehirnmitochondrien hemmt unter gleichzeitiger Beeinträchtigung der zugrundeliegenden Atmung. Letzteres vermochten sie auszuschalten, wenn sie der Mitochondriensuspension DPN und Cytochrom zusetzten. In einem zweiten Versuch an lebenden Ratten zeigten sie, daß der Bilirubinübertritt aus dem Blut in das Zentralnervensystem weitgehend durch "p-Chlormercuribenzoate" erhöht wurde, eine Substanz zur Funktionshemmung der Bluthirnschranke. Danach stiegen im Liquor der Tiere die Bilirubinkonzentration und der Gesamtgehalt an Proteinen parallel an. Hiermit wollen die Autoren die Bedeutung der Bluthirnschranke unterstreichen, daß, je unreifer, d.h. je durchlässiger diese, desto größer die Kernikterusgefahr sei. Der gleichzeitige Proteinanstieg läßt es

den Untersuchern möglich erscheinen daß das Bilirubin an Eiweiß gebunden die Bluthirnschranke passiert. Auch KÜSTER und DORTMANN (200) wie KELLNER und STOERMER (173) führen die große Affinität des indirekten Bilirubins zu den lipoidreichen Ganglien- und Gliazellen des Zentralnervensystems auf seine Lipoidlöslichkeit zurück. Der Transport des nur in alkalischen Flüssigkeiten und Lipoidlösungsmitteln löslichen indirekten Bilirubins im Serum erfolge wohl als unechte Lösung in kolloidalem Zustand. Die gesteigerte Permeabilität der Bluthirnschranke dann unterstütze den Bilirubinübertritt in das Gewebe besonders vom 2. bis 8. Lebenstag. Nach dem 8. Lebenstag sei in der Regel keine Vitalfärbung der Kernregionen mehr zu beobachten. ARNOLD und ZETTERSTRÖM (8) trachteten durch Liquoruntersuchungen etwas über den funktionellen Status der Bluthirnschranke beim Neugeborenen zu erfahren, unter besonderer Berücksichtigung von M.h.n.-Kindern. Papierelektrophoretische Eiweißbestimmungen ergaben, daß die γ -Globuline im Serum niedriger waren als im Liquor. Es bestand bei allen Neugeborenen ein fast konstantes Verhältnis zwischen den einzelnen Proteinfractionen, obwohl das Gesamtprotein stark variierte. Die Autoren sehen danach den totalen Proteingehalt als Index für den Reifegrad des Neugeborenen, bzw. des funktionellen Status seiner Bluthirnschranke an. Daß der Liquorproteinspiegel beim Neugeborenen durchschnittlich höher ist als beim Erwachsenen, scheint auf die Unreife der neonatalen Bluthirnschranke hinzuweisen, wenn es auch nicht als Beweis anzusehen ist. Dann würde die rasche Liquorproteinabnahme post partum einer schnellen Reifung der Bluthirnschranke entsprechen. Die Bestätigung des indirekten Bilirubins als unmittelbares Atmungsgift mit Hemmung der oxydativen Phosphorylierung erbrachten auch KLEIHauer (11) sowie DORTMANN, KÜSTER und SAUERBREI (80) in eigener Untersuchung. BOWEN und WATERS (39) lokalisierten die Hemmung des aeroben Stoffwechsels im Gehirn am DPN und TPN und kennzeichneten sie laut ihren Ergebnissen als reversibel.

So sprechen wohl WASHINGTON (336), FALK (89) und JOUVENCEAUX et al. (164) für die Mehrzahl aller Autoren, wenn sie in der Hämolyse mit der daraus resultierenden Hyperbilirubinaemie und der begleitenden Anoxie die Erklärung aller M.h.n.-Symptome, besonders aber des Kernikterus, sehen. Demgegenüber sieht SCHWEIER (291) einen Widerspruch in der klinischen Erfahrung, daß sowohl schwerste Rh-bedingte Anämien ohne große Hyperbilirubinaemie vorkommen, als auch ein durch Inkompatibilität entstandener Icterus gravis mit hohem Serum-Bilirubin ohne entsprechende Anämie möglich ist.

Einen zusätzlichen Teilfaktor im Bild des Icterus gravis glauben GORTEN et al. (113) in der Ammoniumaemie gefunden zu haben. Aus laufenden Nabelschnurblutuntersuchungen bei 20 Austauschtransfusionen an 16 Kindern ergab sich, daß eine über die Norm erhöhte Ammoniumkonzentration im Serum auftrat, wenn die Kinder selbst schwer geschädigt waren, oder am Kernikterus gestorbene Geschwister gehabt hatten. Die Hypothese der Autoren ist, daß bei gleichzeitiger Leberstörung infolge Hyperbilirubinämie eine Ammoniumaemie eine allgemeine Erhöhung der Zelldurchlässigkeit für Bilirubin bewirkt. NESTEL (243) berichtet unter

Hinweis auf die obige Vermutung über eine ausgeprägte Aminoacidurie bei einem ernstlich erkrankten M.h.n.-Kind. Er sieht im Kernikterus eine mögliche Folge eines anormalen Nitrogen-Stoffwechsels nach Leberinsuffizienz, was beim Erwachsenen neurologischen Störungen bei fortgeschrittener Lebererkrankung entsprechen würde. Bei Kindern wären infolge ihrer sehr durchlässigen Bluthirnschranke irreversible Schäden zu erwarten. JOHNSON, SARMIENTO und DAY (163) ließen auf ikterische Ratten 100 %-iges Nitrogen einwirken. Dabei kamen 23 % nicht ikterischer Kontrolltiere gegenüber nur 10 % ikterischer Tiere zum Tode. Bei den 90 % überlebenden ikterischen Ratten stellte sich keine Zunahme des Kernikterus ein, obwohl aus einer anderen Serie von 135 unbehandelten, ikterischen Tieren 56 % Kernikterus entwickelten, davon 50 % mit motorischen Defekten.

ALLEN und DIAMOND (4) diskutieren die Frage, ob das Licht den Hautikterus intensiviere. Eine Beziehung sei nicht von der Hand zu weisen, da ein Neugeborenes bei seiner Geburt, d.h. bei Beendigung seines lichtlosen intrauterinen Lebens, nie ikterisch ist, zum andern mit Heftpflaster überklebte Hautstellen eines Kindes sich nicht ikterisch verfärbten.

Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens des Symptomenkomplexes des Icterus gravis beobachtete GERRARD (107) allgemein: je früher und je dramatischer der Beginn, umso gefährlicher der Verlauf. Der M.h.n.-bedingte Kernikterus beginnt zwischen dem zweiten und fünften Lebenstag (GERRARD, 107, SCHÖNENBERG, 288, WATERS, 337), der nicht durch Inkompatibilität entstandene zwischen dem 4. und 6. Lebenstag (GERRARD, 107). Der Tod beim M.h.n.-bedingten Kernikterus, zu meist am 4. Tag, tritt nach GERRARD (107) umso schneller ein, je früher cerebrale Symptome auftreten, und er ist vom Geburtsgewicht unabhängig. Das früheste Auftreten eines Kernikterus beobachtete WATERS (336) bei einem 18 Stunden alten Kind, während BETKE (21) von ausgesprochen protrahierten Verlaufsformen in drei Fällen berichtet, wo man erst am 3., 6. bzw. 16. Tag die Indikation zur Austauschtransfusion gerechtfertigt sah.

C DER HYDROPS FETUS UNIVERSALIS

Noch scheitert nach HOLLÄNDER (145) und PICKLES (253) fast immer, nach SCHEL-LONG (283) immer beim Hydrops fetus universalis jegliches therapeutisches Bemühen. Es bleibt eine Seltenheit, wenn LEYNS und BAKKER (211) von einer mit Erfolg gekrönten Austauschtransfusion bei einem durch Sectio caesarea entbundenen, hydropischen Kind berichten. Und daß der Hydrops fetus universalis keine Seltenheit ist, wird aus dem von JACOBS und KOHN (160) gegebenen Bericht ersichtlich: unter 73 in 4 Jahren geborenen erythroblastotischen Kindern waren 12 Fälle von Hydrops gegenüber 10 Anämien und 51 Neugeborenen mit Kernikterus.

SCHÖNENBERG (288) folgert, je früher in utero die Antigen-Antikörperreaktion mit ihren Folgen einsetzt, desto leichter wird sich ein Hydrops beim Kind entwickeln. Auch die Art der Antikörper sowie der Ort der sich abspielenden Immun-

reaktion könnten zu erschwerenden pathogenetischen Teilfaktoren werden. LEYNS und BAKKER (211) heben die Bedeutung der Quantität der vom Kind absorbierten Antikörper hervor. Sie beobachteten, daß der mütterliche Titer inkompletter Antikörper in der Schwangerschaft zumeist deutlich erhöht sei, wenn ihre Schwangerschaft zu einem Ikterus führe, während einem Hydrops oder einer Totgeburt häufig ein niedriger Titer vorangehe. ALLEN und DIAMOND (4) glauben, daß beim Hydrops fetus nach primär insuffizienter Neubildung von Erythrozyten das fetale Herz versage.

Wiederholt sahen WESPI und JANN (338) einen Zusammenhang zwischen dem durch Blutinkompatibilität bedingten Hydrops und Spätgestosen. Unter 15 Fällen von Hydrops fetus et placenta traten 7 mal, = 47 %, teils schwere Spätgestosen auf, wogegen unter 18 Fällen von Rh-Inkompatibilität ohne Hydrops nur eine Spätgestose = 5 % war. Die Vorstellung der Autoren geht dahin, daß der Hydrops zu abnormer Größe der Placenta führt und zusätzlich die Bildung toxischer Produkte anregt, die dann beim Feten ein Crush-Syndrom auslösen. Die Blutinkompatibilität an sich also zeitige keine Nephropathie, erst der Hydrops fetus et placenta und zwar betont als Teilfaktor im komplexen Geschehen der Spätgestosen. ZACHARIAS (356), der die gleiche Beobachtung machte, sucht eine Erklärung in dem abnorm vergrößerten Uterus. Er führt vergleichend den ebenfalls über die Norm gespannten Uterus bei Mehrlingsgeburten und das hierdurch erhöhte Eklampsieauftreten an. Ebenso könne auch ein Hydrops fetus et placenta zu Spätgestosen führen.

O'NEILL und GORDON (242) berichten von lebendgeborenen Kindern, die bald nach der Geburt oder nach der Austauschtransfusion durch Herzversagen starben. Diese Todesursache veranlaßte die Autoren zu der Bezeichnung Prae-Hydrops, da auch einer hydropischen Totgeburt ein Herzversagen vorangegangen sei. Praehydropisch sind anämische Kinder mit Hämoglobinwerten unter 10 g %, die nicht oder nur mild ikterisch verfärbt sind bei hoher Bilirubinkonzentration im Nabelschnurserum und die oft leicht oedematös sind mit schneller Atmung und Milz- und Leberschwellung.

D DIE LEBERSCHÄDIGUNG

Häufig kommt es durch den M.h.n. zur Leber- und Milzschwellung (O'NEILL und GORDON, 242), aber auch zu ausgesprochener Leberparenchymschädigung (THOMAS, 320, WOLF, 353, PICKLES, 253). Aus dem Vergleich der Bilirubinkurve normaler Neugeborener und Frühgeborener mit der von Erythroblastosekindern folgern ALLEN und DIAMOND (2, 4), daß die Mehrzahl der M.h.n.-erkrankten Kinder keinen angeborenen Leberschaden besitzt. Somit sei es wohl die Hämolyse und ihr Produkt, das Bilirubin, die nicht nur zur Hirn- sondern auch zu funktioneller Leberschädigung führten. DOERRS (78) histologische Untersuchungsergebnisse bestätigen diese Auffassung. DOERR gibt einen eingehenden Bericht über zwei wenig bekannte, gemeinsam vorkommende und zwar als typische Erythroblastoseerscheinungen

auf tretende pathologisch-anatomische Befunde an Leber und Niere. Er beobachtete bei 30 % aller M.h.n.-Kinder, die die zweite oder dritte Lebenswoche erreichen, Leberveränderungen, die er als panlobuläre Cirrhose oder als Lebersklerose bezeichnet. Auf starke Vermehrung der Gitterfasern folgt eine Aufsplitterung der Leberepithelien mit anschließender Kollagenisierung. Die Lebersklerose entsteht durch Zunahme der Blutbildungsherde und des Blutzerfalles mit folgender Siderose und führt bei manchen Kindern bis zur Gallengangsstrangulation, womit ihr Ikterus dann komplexer Genese wird. In seltenen Fällen wurde der Leberumbau so ausgeprägt, daß der Sektionsbefund direkt "congenitale Stenose der Gallenwege" lautete. Zusätzlich fand DOERR bei mehr als 20 % der nicht sofort post partum gestorbenen M.h.n.-Kinder infolge starker Hämolyse eine hämoglobinämische Nephrose mit Epithelnekrosen oder eine Papillenspitzennekrose. Letztere entsteht durch lange Perirubrostase der Papillengefäße. Beide Nieren-Komplikationen erschweren die Ausscheidung. Somit ergibt sich ein M.h.n.-Syndrom aus hepato-renaler Insuffizienz, gestörter Transmineralisation und energetisch-dynamischer Insuffizienz des Herzmuskels.

ESSIGKE (87) untersuchte 38 M.h.n.-Kinder auf ihre exkretorische Leberleistungsfähigkeit und führte dabei insgesamt 365 Halbwertszeitbestimmungen mit Bromsulphalein durch. Er führte den Nachweis, daß im Vergleich zu gesunden Neugeborenen bei M.h.n.-Kindern die physiologische Ausscheidungsschwäche durch die Inkompatibilität zusätzlich belastet wurde. Aus der Diskrepanz zwischen Leberausscheidungsvermögen und Bilirubinkonzentration folgert der Autor, daß eine unmittelbare Lebernoxe, durch Anoxie und Kapillarschädigung ausgelöst, die Hämolyse an Bedeutung überrage. Zwar erfasse die Bromsulphaleinprobe nur eine Partialfunktion der Leber, lasse aber Dank ihrer großen Empfindlichkeit auf die Beeinträchtigung auch der übrigen Leberfunktionen schließen.

E ABORT UND TOTGEBURT

Schon LEVINE (208) machte die Immunisation durch Blutgruppenunverträglichkeit für manche bis dahin unerklärlichen Aborte und Totgeburten verantwortlich, je nachdem, wie früh oder spät der intrauterine Tod eingetreten sei. HIRSZFELD und KELUS (137, 139) erläutern ihre Ansicht, daß der M.h.n. und der Abort zwar gleicher Ätiologie, aber verschiedener Pathogenese seien. Ein serologischer Konflikt könne den Abort erstens durch primäre Antikörperschädigung der Frucht oder aber durch primäre allergische lokale Uterusreizung bewirken. Durch Histaminbildung in heterospezifischer Gravidität komme es zur Uteruskontraktion mit Ausstoßung auch einer ungeschädigten Frucht. THOMAS (319) dagegen konnte in keinem Fall unter 107 untersuchten, spontanen Zweit- oder Mehraborten als auch Frühgeburten einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Blutgruppeninkompatibilität und Abort oder Frühgeburt aufdecken. Auch ALLEN und DIAMOND (2,4) betrachten den intrauterinen Fruchttod als größtes Problem des M.h.n. und führen ihn auf die Anaemie infolge des geschädigten hämopoetischen Systems zurück. Möglicherweise setze ein vermehrter Erythrozytenabbau um die 18. Schwangerschaftswoche ein, da der Fet nie vor diesem Zeitpunkt stirbt.

F DER MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM BEIM FRÜHGEBORENEN

Es ist verständlich, daß Frühgeborene, mit zusätzlicher Unreife belastet, für den Kemikterus empfänglicher sind (ARNOLD, WITEBSKY und SELKIRK, 9). Daß das frühgeborene M.h.n.-Kind überhaupt geringe bis gar keine Lebenschancen hat, berichten JACOBS und KOHN (160) aus eigener Erfahrung. Unter den in 4 Jahren geborenen erythroblastotischen Kindern vermochten sie keines am Leben zu erhalten, wenn es zwischen der 28. und 32. Woche geboren war, und nur drei der Kinder zwischen der 32. und 36. Woche. War die 37. Woche erreicht, so stieg die Lebensfähigkeit sprunghaft an. HEMPEL und SCHMIDT (135) stellten heraus, daß der M.h.n.-Fet an sich keine wesentlich erhöhte Neigung zur Frühgeburt zeige. Unter 259 erythroblastotischen Neugeborenen waren 17 Frühgeborene, oder 6,7 %, gegenüber der sonstigen Frühgeburtenbeteiligung von 4,6 bis 4,9 %. Von 21 Frühgeborenen starben 10, d.h. 47,6 %, gegenüber 44 % normaler Frühgeborenensterblichkeit. HEMPEL und SCHMIDT aber betonen ebenso wie DAMEROW (67), WASHINGTON und JOUVENCEAUX et al. (164), daß das Frühgeborene mit M.h.n. erhöhter Kernikterusgefahr ausgesetzt sei.

G DER MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM BEI ZWILLINGEN

Die klinischen Erscheinungsformen des M.h.n. variieren zumeist bei zwei- als auch bei eineiigen Zwillingen erheblich, was immer wieder zum Anlaß pathogenetischer Deutungen wurde. Schon DEMY (72) fiel die unterschiedliche Schwere der Erkrankung bei einem eineiigen Zwillingsspaar auf und er vermutete eine verschiedene Permeabilität der Placentaanteile mit größerem Antikörperübertritt auf einen der Zwillinge. Daß dagegen zweieiige Zwillinge mit verschiedenen Blutgruppen völlig individuell reagieren, ist zu erwarten. So berichtet HAILE (126) von einer Rh-sensibilisierten Frau, von deren Zwillingen der eine Rh-positiv und erythroblastotisch, der andere rh-negativ und gesund war. Entsprechend verliefen Zwillingsschwangerschaften bei Müttern der Blutgruppe O mit A- (BOORMANN, DODD und TRINICK, 36) bzw. B- (KUNDRATITZ und GROSS, 199) Inkompatibilität nur eines der Feten.

Auffälliger schon muß ein M.h.n. bei nur einem Zwilling erscheinen, wenn zweieiige Zwillinge gleicher Blutgruppe und -faktoren sind. So berichten DUNN (81) und GEISLER (106) von je einem solchen Fall aus dem ABO- und dem Rh-System. Sie ziehen als beeinflussende Faktoren eine verschiedene Beschaffenheit der Eihäute, den jeweiligen Zustand der Placenten, einen unterschiedlichen Reifegrad der Feten und eine mehr oder minder ausgeprägte fetale Abwehr in Betracht. Auch MARTIUS (225) hält die individuell verschiedene Erkrankungsbereitschaft bei Zwillingen für die naheliegende Deutung und glaubt nicht an die Vermutung von VAN BOLHUIS (33), daß hetero- wie homozygote Väter Kinder mit Antigenen und

Kinder ohne Antigene in der Placenta erzeugen können.

HEMPEL und SCHMIDT (135) legen dar, daß Zwillinge eine erhöhte Neigung zum M.h.n. haben. Unter 259 Erythroblastosekindern waren 6 Zwillingspaare, d.h. 2,4 %. Die Autoren sehen eine mögliche Beziehung zwischen erhöhter Toxikosefrequenz von 17 % bei Zwillingen gegenüber nur 3 % bei Einzelkindern und dem vermehrten M.h.n.-Auftreten darin, daß die Toxikose die Permeabilität der Placenta erhöhe und den Antikörperdurchtritt erleichtere. Bisher sei von eineiigen Zwillingen nur eine konkordante Erkrankung bekannt, wenn auch die klinischen Erscheinungen eineiiger Geschwister oft recht unterschiedlich seien. Eine diskordante Erkrankung zweieiiger Zwillinge könne ihren Grund in einer Entwicklungs-labilität des einen Keimes haben.

H SPÄTSCHÄDEN DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

FALK (89) gibt den Hinweis, daß selbst bei zunächst schwerer M.h.n.-Erkrankung erstaunliche Spontanbesserungen möglich sind und Kernikterusfolgen zumindest in ihrem Ausmaß oft nur vorübergehend auftreten.

Die extremste der gegenteiligen Erfahrungen machte wohl GERRARD (107), der nie erlebte, daß ein Kind mit einem Kernikterus in der ersten Lebenswoche sich mit 2 oder mehr Jahren noch neurologisch normal verhielt. ALLEN und DIAMOND (2) beobachteten, daß 25 % aller Kinder den Kernikterus mit bleibenden neurologischen Schäden überleben. Und daß auch heute, trotz wachsender Differenzierung von Indikation und Technik der Austauschtransfusion, cerebrale, bleibende Veränderungen oft unabwendbar sind, geht z.B. aus den therapeutischen Ergebnissen von PROBST (264), BOGGS (32) und BICKEL und LINNEWEH (25) hervor. Nach DORTMANN, KÜSTER und SAUERBREI (80) werten amerikanische Autoren heute noch 5 % aller hirngeschädigten Anstaltskinder als Opfer einer Bilirubinencephalopathie.

Über Art und Ausmaß der cerebralen Spätschäden berichten JERVIS (162), ZUELZER und MUDGETT (362), GEISLER (106) und SOEKEN (302, 303). Der Status dysmyelinatus des Pallidum kann zur Athetose führen, die Entwicklungshemmung der Hirnrinde mit Zwergwuchs der Nervenzellen in der dritten Schicht zu Störungen der Intelligenzentwicklung bis zur Idiotie. Opisthotonus, Choreoathetose, Hirnkammerveränderungen, spastische Syndrome wie z.B. spastische Tetraplegie oder spastische Hemiparese, Mikrocephalie und extrapyramidale Störungen können irreversibel aus dem M.h.n. resultieren. Dazu betont SOEKEN (302, 303) wiederholt den progredienten Verlauf sowohl der neurologischen Schäden als der Intelligenzdefekte. Die anatomischen Veränderungen der Fetal- und Neonatalperioden seien nicht eine einmalige Nervenzellzerstörung mit anschließender Narbenbildung. Vielmehr löse der Kernikterus einen cerebralen degenerativen Prozeß aus, der etwa dem Parkinsonismus nach einer Encephalitis lethargica zu vergleichen sei. BALLOWITZ und FLEISCHHAUER (13) dagegen konnten keine Progredienz neurologischer Ausfälle beobachten.

KINTZEL (181) und BALLOWITZ und FLEISCHHAUER (13) beobachteten Zahnverfärbungen und Zahnschmelzveränderungen am Milchgebiß nach Icterus gravis.

I ANZAHL DER GRAVIDITÄTEN UND SCHWEREGRAD DER KINDLICHEN ERKRANKUNG

Laut BICKENBACH (27) und SCHEFFLER (281) nimmt mit steigender Kinderzahl die Schwere der Erkrankung zu, individuelle Abweichungen nicht ausgeschlossen. DAVIES, GERRARD und WATERHOUSE (71) gliedern die vom M.h.n. betroffenen Familien in solche mit leichterer Erkrankungsform des ersten erythroblastotischen Kindes und solche mit schwerer Ausprägung des M.h.n.. Hat das erste M.h.n.-Kind eine hämolytische Anämie oder einen Icterus gravis, so erkrankte mit 83 % Wahrscheinlichkeit auch das nächste Kind entsprechend. Wird dagegen das erste M.h.n.-Kind tot oder mit einem Hydrops fetus universalis geboren, so sei in 80 % der Fälle auch das nächste Geschwister als tot oder hydropisch zu erwarten. CHOWN (50) berichtet aus eigener Erfahrung, daß bei einer Frau mit einem an M.h.n. gestorbenen Kind mit 90 % Wahrscheinlichkeit auch der nächste Fetus vor der vierzigsten Woche stirbt. Seien einer Familie bereits zwei Kinder mit M.h.n. in utero gestorben, so könne sie mit nahezu 100%iger Sicherheit wieder eine Totgeburt erwarten.

Die Mehrheit der Autoren jedoch, VAN BOLHUIS (33), KAYSEK (169), BOGGS (32), DAVIES, GERRARD, HATCHUEL und HOWARTH (70), WALKER und MURRAY (331), PFAU (316) und WÖLLNER und PLÜCKTHUN (355) betont, daß trotz des statistischen Nachweises zunehmend ernster Erythroblastoseerkrankung mit wachsender Anzahl von Graviditäten dieses in der Praxis nicht als Regel zu werten sei. Selbst mehrfach mit Totgeburt oder Hydrops fetus universalis belastete Familien können noch gesunde Kinder haben, und eine Reihe gesunder oder nur mild erkrankter Kinder ist keine Garantie für das Wohlbefinden folgender Geschwister. SCHEFFLER (282) nimmt an, daß das Verhalten mütterlicher Antikörper bei weiterer Antigenzufuhr der Wilder'schen Ausgangswertregel, d.h. dem Kippschwingungsprinzip unterliege, wonach fetale Antigene einen Anstieg niedriger und einen Abfall hoher mütterlicher Antikörpertiter bewirkten. JACOBS und KOHN (160) äußern zur Frage weiterer Graviditäten in einer blutgruppeninkompatiblen Familie drei Möglichkeiten. Danach bestehen keine Bedenken, wenn bisher weder ein Antikörpertiter noch ein positiver indirekter Coombstest nachgewiesen wurden und alle Kinder gesund waren. Bei Heterozygotie des Ehemannes sei die Mutter auf ihre Erwartung von 50 % gesunden Kindern aufmerksam zu machen und ebenso bei Homozygotie des Ehemannes und bereits einem geringfügig erkrankten Kind auf die bestehende Gefährdung des nächsten Kindes. Dagegen, bei einem oder mehreren ernstlich vom M.h.n. betroffenen Kindern sei von weiteren Graviditäten abzuraten.

IV DIE DIAGNOSE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

Der Wert der Diagnose eines M.h.n. steht und fällt mit dem Zeitpunkt, zu dem sie gestellt wird. Nur die Frühdiagnose (BICKENBACH, 316, KEPP, 316, KINTZEL, 181, KEUTH, 179, HEMPEL, 132, KREBS und HAUPT, 194, u.a.) führt zum größtmöglichen Effekt der Austauschtransfusion, deren Wirkung von Stunde zu Stunde post partum dubiöser wird.

A DIE ANAMNESE

Eine exakte Anamnese vermag manches belastende Moment aufzudecken, wobei nach SCHAUMKELL (278) ein genauer familiärer Blutfaktorenstatus die Voraussetzung zur Analyse verdächtiger Fälle ist. Er gibt hierzu ein orientierendes Kreuzungsverfahren an. KUNDRATITZ und GROSS (199) lenken in der Aufgliederung ihrer Fälle die Aufmerksamkeit auf vorangegangene Bluttransfusionen, die gerade das erste Kind einer Familie gefährden. HALBRECHT (127) mahnt an Hand eines eigenen Falles zur Vorsicht bei Graviditäten nach einem Icterus praecox-Kind. Da am Vorkommen habitueller Aborte 31,4 % rh-negativer Frauen beteiligt sind, fragt sich HAILE (124), ob nicht an den rh-Genkomplex ein letaler Faktor gekoppelt sei. Auf jeden Fall sei in einer Familie mit habituellen Aborten nach einer Rh-Inkompatibilität zu forschen. Nach WESPI und JANN (388) und ZACHARIAS (356) können Spätgestosen ein Hinweis auf ein hydropisches Kind sein. Die Anregung von BICKENBACH (27) und von VON FINCK (93), einen Hydrops röntgenologisch auszuschließen, ist in den letzten Jahren nicht wieder aufgegriffen worden.

BOGGS (32) und ROTH (270) schränken den diagnostischen Wert der Anamnese ein, da alle belastenden Symptome wie Anzahl der Graviditäten, bisherige Aborte, Fehl- oder Totgeburten, erythroblastotische Kinder und Zeichen erneut eingetretener Sensibilisierung letztlich doch unzuverlässig seien.

B DIE SEROLOGISCHE DIAGNOSE

Die Grenzen auch der serologischen Diagnostik in der Gravidität werden aus der sogenannten anamnestischen Reaktion ersichtlich. SCHNEIDER et al. (286) berichten von drei anschaulichen Beispielen rh-negativer Mütter mit hohen Anti-D-Titern im Verlauf ihrer Schwangerschaft, obwohl sich alle drei Kinder als rh-negativ erwiesen. Da der Titerverlauf dem bei Rh-positiven Feten ähnlich war, genügt also ein Antikörpertiter allein nie zur Diagnose eines sich entwickelnden M.h.n. oder einer rein anamnestischen Reaktion.

Dennoch ist die serologische Diagnostik unentbehrlich und nach SCHAUMKELL (277, 278) zeigt die Erfahrung, daß bei genügender Breite der Untersuchungen, d.h. bei routinemäßiger Anwendung möglichst zahlreicher Testmethoden, alle Immuneren sicher erfaßt werden. Er gibt eine Übersicht der gebräuchlichsten Nachweismethoden:

- 1) Die Agglutinine agglutinieren Erythrozyten in NaCl-Lösung.
- 2) Die Glutinine sind mit der Albumintechnik, also mit Plasma, Serum, bovinem und humanem Albuminkonzentrat, oder in Dextran nachweisbar.
- 3) Die Kryptagglutinoide reagieren mit verschiedenen, hochmolekularen Kolloiden, i.e. sogenannte Konglutininersatzstoffe oder Supplemente, und im Enzymverfahren oder auf eine Kombination von beidem.
- 4) Die Aggloide sprechen auf den Antiglobulintest, den Kollidontest und den Trypsin-Kollidontest an.
- 5) Die sogenannte vierte Fraktion ist mit dem Zwei-Phasen-Coombs-Test zu erfassen.

SCHAUMKELL erläutert hierzu, daß in sogenannten typischen, nativen Immunsensibilisierter Frauen mit allen Methoden ein positiver Antikörpernachweis zu erreichen sei, d.h., in solchen Seren seien sämtliche Antikörperfraktionen vorhanden. Bei vielen Seren dagegen fielen nur eine oder zwei der Methoden positiv aus, ohne daß es zur Bevorzugung des einen oder anderen Testes käme. Eine genaue Beschreibung der Nachweismethoden der univalenten Antikörper geben DAHR, SCHÄFER und STADTMÜLLER (64) und zwar

- a) des Blocking-Testes nach Wiener als eines indirekten, wenig empfindlichen Testes,
- b) der Antiglobulinmethode nach Race-Coombs, auch eines indirekten Testes und
- c) der Konglutinationsreaktion nach WIENER, auch direkter Race-Coombs-Test genannt, als einer unspezifischen Reaktion.

HOLLÄNDER (144) z.B. wies mit einem schwach positiven direkten Coombs-Test bei einem gesunden Kind unspezifische, inkomplette Kälteantikörper nach, nachdem die Mutter in der Gravidität eine Virusinfektion durchgemacht hatte. Die Art der Dextrananwendung in der Konglutinationstechnik beschreibt GRUBB (114), der das Dextran für hinreichend zum Auffinden blockierender Antikörper hält. KRAH und DICKGIESSER (191) sowie SCHWENZER (292) befassen sich mit der Differenzierung gleichzeitig im Serum vorhandener Kon- und Agglutinine mittels des Zonenphänomens bei der Verdünnungstechnik. Obwohl nach KRAH und DICKGIESSER (191) die Intensität des M.h.n. zumeist von der Menge der blockierenden Antikörper bestimmt wird, berichten sie von einem eigenen Fall seltener serologischer Abweichung und führen diese auf eine Antikörpervariante zurück, eine Abart des Globulinanteiles vielleicht. SPIELMANN (309) glaubte, die Spezialverfahren zum Nachweis inkompletter Antikörper setzten eine größere Erfahrung zu ihrer verlässlichen Anwendung voraus. So entwickelte er ein Verfahren, durch Zusatz von schwefelhaltigen Aminosäuren, Streptokinase, Hyaluronidase oder Lysin konglutinierende Seren in die entsprechenden agglutinierenden umzuwandeln, die dann erfolgreich mit direkten Testen zu analysieren seien. Über die Art des Vorgehens

und die persönlichen erfolgreichen Erfahrungen mit Enzymtesten, i.e. Papain- und / oder Trypsintest berichten KUHUS und BAILEY (198), WHEELER, LUHBY und SCHOLL (339), PROKOP und SCHLEYER (265) und BERGER (18). Danach sind die Enzymteste sehr empfindlich und sowohl zum Nachweis kompletter und inkompletter, der üblichen als auch der seltenen Antikörper geeignet. ARNOLD, WITEBSKY und SELKIRK (9,347) weisen auf die Bedeutung der Verdünnungsmedien in der serologischen Diagnostik hin. WITEBSKY entwickelte das Verfahren des "Nine-Drop-Testes" zur routinemäßigen Untersuchung unpräparierter Erythrozyten auf ihre Agglutination in neun verschiedenen Medien. Die Autoren berichten über ihre praktischen Erfahrungen und theoretischen Deutungen zu diesem Vorgehen.

Die serologische Diagnose des M.h.n. bei ABO-Inkompatibilität wird nach WOLF (352, 353) und HOLLÄNDER (147) durch die schon natürlich vorhandenen Isoagglutinine wie durch ihre ebenso natürliche Titersteigerung während einer Schwangerschaft erschwert. Auch fällt der Coombstest bei normaler Ausführung hier oft negativ aus, wie auch DAHR (62) bestätigt, da vielleicht die ABO-Antikörper nicht an Globuline gebunden sind. Es seien also überhaupt nur sehr hohe Titerwerte inkompletter Isoantikörper zur Diagnose verwertbar. So fordern auch RACE und SANGER (266) zum Verdacht eines ABO-bedingten M.h.n. zunächst den serologischen Ausschluß anderer, besonders der Rh-Inkompatibilitäten, den Nachweis hoher mütterlicher Isoagglutinititer und inkomplette Isoantikörper bei Mutter und Kind. HOPPE und WIENCKE (152) setzen einen Immunantikörpertiter von mindestens 1 : 1000 im Papaintest und zusätzlich spezifische, gegen die kindliche Blutgruppe gerichtete Hämolysine voraus. HUMMEL und GROHMANN (155, 156) kamen in vergleichenden Untersuchungen über Titerhöhe, Temperaturamplitude und Adsorptionsfähigkeit an 42 Normal- und 42 Anti-A-bzw. - Anti-B-Immunseren von Graviden und Wöchnerinnen zu dem Ergebnis, daß keine strenge Abtrennung der Normal- und Immunantikörper voneinander möglich sei. Mit steigendem Titer nahmen die Isoagglutinine und Iso-Kryptagglutinine in stufenlosem Übergang den Charakter von Immunantikörpern an, was auch THÖLEN, MALL und HOLLÄNDER (318) bestätigen. Die Ergebnisse eigener Prüfung des Antikörpervermögens, von Erythrozyten auf gelöste A- oder B-Substanz überzutreten, scheinen den Autoren auch gegen wesentliche Aviditätsunterschiede zwischen Iso- und Immunantikörpern zu sprechen. Dennoch könnte eine quantitative Antikörperauswertung diagnostisch auch im ABO-System wertvoll sein. GOLD, EPURE-FOTINO und JANCO (111) berichten als Beitrag zur serologischen ABO-Diagnostizierung von eigenen Variationen bekannter Titrierungen mittels Papain-, Pepton- und Speichellösungen. Nach SCHWENZER (295) spricht ein mütterlicher Antikörpertiter, der im Serum- oder Eiweißmilieu den Titer im NaCl-Milieu um zwei oder mehr Stufen überschreitet, für Immunantikörper. Der Autor erwähnt einen Test zur Unterscheidung natürlicher Iso- von Immunantikörpern. Während sich bei ersteren kein Titerunterschied zwischen gewaschenen und ungewaschenen Erythrozyten ergibt, sei bei letzteren der Titer ungewaschener Erythrozyten höher als der gewaschener. Ein Immunantikörpernachweis sei außerdem auch im Eiweißmilieu zu führen, wenn die natürlichen Isoagglu-

tinine durch Hitze zerstört oder durch Zufuhr löslicher Blutgruppensubstanzen neutralisiert seien. Das von der Temperatur abhängige, unterschiedliche Wirkungsoptimum ermögliche eine weitere Unterscheidung, da Isoagglutinine in der Kälte einen höheren Titer als bei Körpertemperatur ergeben, während Immunkörper bei 37° am wirksamsten sind. Auch sei der Nachweis von Hämolsinen, die bei 37° wirksam sind und Komplement binden, ein wichtiges Zeichen eines ABO-bedingten M.h.n.. Wenn dagegen das frische Serum einer O-Mutter die kindlichen Erythrozyten bei 37° nicht hämolysiere, könne eine ABO-Unverträglichkeit meist ausgeschlossen werden. Da aber alle Diagnostik im ABO-System bisher letztlich unzuverlässig ist, entwickelte FISCHER (96) den AB-Gamma-Test. Das Prinzip ist, daß dem mütterlichen Serum mit verschiedenartigen Antikörpern gelöste Rezeptoren zugesetzt werden, die die kompletten Antikörper binden und für eine Reaktion mit erythrozytären Rezeptoren unwirksam machen, also ein Ausscheidungsprinzip. Wird sodann nach Zufügen von γ -Globulinen im Coombs-Serum eine vorher positive Reaktion negativ, so ist der Test positiv, d.h., das Coombs-Serum hat durch die Globuline seine vorherige Reaktionsfähigkeit mit inkompletten Immunkörpern verloren. Aus eigener Erfahrung scheint dem Autor seine Methode eine genügend sichere Unterscheidung zwischen Iso- und Immunkörpern zu gewähren. MARESC (11), SCHWEIER (291), SCHELLONG (283) und KALOUD (166) halten diesen Test für einen beachtlichen Fortschritt angesichts der bisherigen Unsicherheit der ABO-Diagnostik. SINIOS (300) berichtet von viermaligem Versagen der Methode unter 20 Fällen.

An Hand einer sicheren Anti-Duffy-Inkompatibilität fordert BEVAN (23) die Testung aller mütterlichen Seren auch auf Anti-Fy a.

WITEBSKY, RUBIN und BLUM (349) beschrieben eine einfache Technik zum Nachweis der Sensibilisierung der kindlichen Erythrozyten. Auch DAHR (55) entwickelte eine einfache klinische Methode zum Nachweis von Rh-Antikörpern im Säuglingsblut. KRAH und WILDHAGEN (193) beobachteten unspezifische Agglutination kindlicher Blutkörperchen durch Beimengung von fetalem Serum oder Plasma oder von Erwachsenenserumeiweiß. Sie weisen darauf hin, daß einwandfreie Testbefunde mit fetalen Erythrozyten nur zu erzielen seien, wenn sie in NaCl-Lösung gewaschen und suspendiert seien. WIENER, WEXLER und BRANCATO (343) betonten, wenn der kindliche Antikörpertiter überhaupt als ein Kriterium zu werten sei, so sei ein Titer von 1 : 8 mit der Albumin-Plasma-Konglutinationsmethode als obere Grenze für milde Fälle zu setzen. Sie beobachteten unter 36 durch Rh-Sensibilisierung entstandenen Totgeburten in 35 Fällen einen Antikörpertiter von 1 : 16 oder höher nach der Albumin-Plasma-Konglutinationsmethode. ROSENFELD (269) stellte mit dem direkten Antiglobulintest, der in 11 % seiner inkompatiblen, dagegen bei keinem der kompatiblen Kinder positiv war, eine Gruppe von Kindern heraus, die zusätzlich durch ein einheitlich abnorm verändertes Blutbild gegenüber den restlichen erythroblastotischen Neugeborenen auffielen. MATTES und PREISLER (228) erlebten ein Versagen des indirekten Coombstestes bei einem Neugeborenen, bei dem am 18. Tag post partum der direkte Coombstest

sowohl im kindlichen wie im mütterlichen Blut positiv ausfiel. Die Autoren halten eine mangelnde Bindungsfähigkeit der Antikörper an die Erythrozyten für möglich, sodaß erst im Laufe von Tagen die Fixation erfolgte und auch während der üblichen Sensibilisierungszeit in vitro beim indirekten Coombstest keine Reaktion erfolgen konnte. SCHWENZER (295) führt aus, daß ein negativer Coombstest beim Kind den ABO-bedingten M.h.n. nicht ausschließe, der positive Coombstest dagegen beweisend sei, wenn die blockierenden Antikörper dann tatsächlich als α - oder β -Antikörper nachgewiesen würden. Während COPELAND, VORYS und ULLERY (52) nicht glauben, aus der Höhe des mütterlichen Antikörpertiters und aus einem positiven kindlichen Coombstest Schlüsse auf die Schwere der Erkrankung ziehen zu können, halten ROTH (270) und KELSALL, VOS und KIRK (175) den mütterlichen Antikörpertiter nach der Albumintechnik oder der indirekten Antiglobulinmethode für einen verbindlichen Anhaltspunkt. LOW (216) präzisiert dies so, daß rh-negative Frauen ohne nachweisbare Antikörper kein Problem darstellen, Frauen mit Antikörpern, deren vorausgegangene Kinder aber einen negativen Coombstest zeigten, seien günstig zu beurteilen, während Frauen mit früheren Totgeburten oder trotz Behandlung gestorbenen Kindern geringe Chancen hätten. HUMMEL et al. (157) untersuchten die Möglichkeiten serologischer Spätdiagnose. In 32 Nachuntersuchungen Rh-sensibilisierter Frauen, die vor 1 bis 6 Jahren anläßlich Rh-inkompatibler Schwangerschaften zuletzt serologisch überprüft waren, verglichen sie den jeweiligen Antikörpertiter im Albumin- und Trypsin- und Trypsin-Kollidontest. Da letzterer bei allen Seren recht hohe Titer ergab und auch nicht proportional dem zeitlichen Intervall seit der letzten Gravidität absank, halten die Autoren ihn besonders für die Spätdiagnose eines Rh-bedingten M.h.n. beim Kind geeignet.

STÜRMER, GRELL und PROKOP (315) glauben, im Verhalten des elektrophoretisch bestimmten Serumeiweißes einen Indikator gefunden zu haben. Die Serumeiweißfraktionen schwankten in den letzteren Schwangerschaftsmonaten erheblich, wenn ein unspezifisch hochstimulierter Antikörpertiter vorlag, wenn also ein gesundes Kind geboren wurde. Dagegen erwies sich bei einer echten Immunisierung die kindliche Prognose als schlecht, wenn trotz wechselnder Höhe des Antikörpertiters die Fraktionen kontinuierlich blieben. THOMAS (320) hält nach eigenen Untersuchungsergebnissen elektrophoretisch gemessene, kindliche Serumproteinveränderungen nicht für die Indikationsstellung geeignet.

WÖLLNER und PLÜCKTHUN (355) besprechen an eigenen Studien von 25 Neugeborenen alle diagnostischen Möglichkeiten für den ABO-M.h.n. mit Beschreibung ihrer Untersuchungsmethoden. Sie kommen zu dem Entschluß, daß serologische Veränderungen eine wichtige diagnostische Hilfe sind, aber vor allem beim ABO-bedingten M.h.n. unregelmäßig und weniger ausgeprägt auftreten. Eine serologische Untersuchung bleibe oft auf den Ausschluß anderer Sensibilisierungen beschränkt und im Einzelfall müßten dann hämatologische und biochemische Befunde entscheiden.

C DIE FRUCHTWASSERDIAGNOSTIK

Schon WITEBSKY und MOHN (348) versuchten, den kindlichen Rh-Faktor aus der Amnionflüssigkeit zu bestimmen. HOFFBAUER (142), FUCHS (316) und SCHEFFLER (280) glauben, die kindliche Blutgruppe sei mit genügender Sicherheit aus dem Fruchtwasser zu bestimmen - frühestens im 3. oder 4. Monat -, wodurch die Organisation bei Austauschtransfusionen erheblich erleichtert werde. Auch könne man in unklaren Fällen aus dem Mekoniumgehalt des Fruchtwassers eine Prognose versuchen. LESINSKI (207) bemühte sich um eine Frühdiagnose drohender intrauteriner Fetalanoxie mittels Amnionpunktion auch bei serologischem Konflikt. Er erwähnt allerdings keine Ergebnisse. RACE und SANGER (266) fanden Anti-D-Antikörper im Fruchtwasser. BEVIS (24) untersuchte das Fruchtwasser zu verschiedenen Zeiten der Gravidität auf seinen Gehalt an freiem Eisen und Urobilinogen. Ohne mütterliche oder kindliche Schäden durch die wiederholten Eingriffe verzeichnen zu müssen, erkannte der Autor in 158 Punktionen bei 69 sensibilisierten Frauen eine sichtbare Liquorveränderung von der 30. Woche an. Somit sei eine abnorme Konzentration entweder von freiem Eisen oder von Urobilinogen zu diesem Zeitpunkt im Fruchtwasser als Warnung und M. h. n. -Hinweis aufzufassen. WALKER (327) entwickelte eine Rh-Nachweismethode, die in 95 % der Fälle die Bestimmung des kindlichen Rh-Faktors im Fruchtwasser ermöglicht. Dann untersuchte der Autor die spektrale Absorption der Amnionflüssigkeit, wobei die Ergebnisse vom Zeitpunkt der Punktion insofern abhängig sind, als sie nach der 35. Schwangerschaftswoche infolge einer veränderten Liquorzusammensetzung ungenau werden. Bei nichtbetroffenen Kindern ist demnach die Kurve größter optischer Dichte bei verschiedenen Wellenlängen eine gerade Linie zwischen 600 und 400 m μ , bei betroffenen Kindern dagegen besteht eine ziemlich konstante Abweichung durch eine erhöhte optische Dichte bei 450 m μ . Diese Abweichung wird der Anwesenheit von Bilirubin zugeschrieben und ist proportional dem Bilirubingehalt des Fruchtwassers, d. h. der Schwere der Erkrankung.

D DAS BLUTBILD

SCHWENZER (293) weist darauf hin, daß das Blutbild des M. h. n. eine Reihe typischer Veränderungen aufweist, von denen jedoch keine absolut pathognomonisch sei. Eine Beurteilung des Schweregrades der kindlichen Erkrankung sei nie auf ein einzelnes, besonders aufgeprägtes Blutbildungssymptom, sondern vielmehr auf alle Veränderungen zu stützen. Blutbildbestimmungen von 140 Neugeborenen veranlassen ihn zu dem Hinweis, daß zum Aufstellen von Richtlinien für eine Therapie - z. B. an Hand von Hämoglobin und Erythrozytenzahlen - immer die durchschnittlichen Werte der Neugeborenen des jeweiligen Jahrzehntes, in dem man lebt, vergleichend zu berücksichtigen seien. Auf Grund seiner Ergebnisse 1953 setzte er den pathologischen Grenzwert für Erythrozyten im Nabelschnurblut mit 4 Millionen, für das Hämoglobin mit 13 g % oder 81,25 % fest. Wichtiger jedoch als eine genauere untere Grenze sei das Wissen um eine physiologische Spanne dieser Werte.

Eine Untersuchungsreihe von 218 Rh-sensibilisierten Graviden lehrte KELSALL, VOS, KIRK und SHIELD (176), daß der mütterliche Antikörpertiter als Index für die kindlichen Lebenschancen weniger verwertbar sei als die Retikulozyten und das Hämoglobin des Neugeborenen. Sie beschreiben nun im einzelnen, wie aus dem Verhältnis des kindlichen Hämoglobins einmal zum Logarithmus des indirekten mütterlichen Antikörpertiters, zum anderen zur Prozentzahl der kindlichen Retikulozyten eine Basis zur Prognose gewonnen werden könnte.

Daß der M.h.n., zumal der ABO-bedingte, häufig mit einer Reticulozytose verbunden sei, beobachteten ARNOLD, WITEBSKY und SELKIRK (9), ALLEN und DIAMOND (4), GUNSON (119), WÖLLNER und PLÜCKTHUN (355), HOLLÄNDER (147), LEIKIN, RHEINGOLD und SITES (205) und SINIOS (300). Eine Sphärozytose bestätigen WOLF (353), ROSENFELD (269), ARNOLD et al. (9), WÖLLNER und PLÜCKTHUN (355), LEIKIN et al. (205), HOLLÄNDER (147) und FISCHER (96). COPELAND et al. (52) sowie WÖLLNER und PLÜCKTHUN (355) verweisen auf den Unterschied einer vorwiegenden Mikrozytose beim ABO-bedingten M.h.n. gegenüber einer Makrozytose beim Rh-bedingten. DAMEROW (67), LEIKIN et al. (205) und WÖLLNER und PLÜCKTHUN (355) ziehen auch erhöhte Erythroblastenwerte zur Beurteilung heran. ROTH (270) sieht u.a. in den Normoblastenwerten einen verbindlichen Hinweis. Eine verminderte osmotische Resistenz der Erythrozyten beim M.h.n. fiel ROSENFELD (269), WOLF (353), ARNOLD et al. (9), SCHEFFLER (282) und FISCHER (96) auf, wenngleich die Autoren ihr keine besondere Bedeutung beimessen. Eine, wenn auch erst nach eingehender Blutausstrichuntersuchung in nur geringem Ausmaß gefundene Erythrophagozytose wird von COOPER (51) und BIRKE (30) als Reaktion zum Abtransport zerstörter und anormaler Zellen aus dem kindlichen Kreislauf gedeutet.

KLEES und SCHLAGETTER (183) fanden in zwei Fällen das Krankheitsbild des M.h.n. von einer toxischen Veränderung der neutrophilen Leukozyten beherrscht. DAMEROW (67) regt zur Diagnose einer Leberschädigung die routinemäßige Zählung von Glanzkörnern in Leukozyten mit dem Phasenkontrastverfahren an. TOSETTI und GERTH (321) beobachteten eine große Schwankungsbreite und deutlich geschlechtsgebundenes Verhalten der Leukozytenzahlen erythroblastotischer Kinder. Während 14 Mädchen einen auffallend hohen Mittelwert von 30800 Leukozyten vor und nach der Austauschtransfusion aufwiesen und vom 3. bis 21. Lebenstag in wechselndem Abfall und Wiederanstieg die Norm von 8000 bis 10000 erreichten, war demgegenüber der Mittelwert der Buben um 19200 und sie erreichten in einem kontinuierlichen Abfall vom 4. Tag an die Norm am 10. Tag. ARESIN (316) berichtet von ähnlichen, in Zahl- und Zeitangaben gering abweichenden Befunden.

Einen beträchtlichen Blutzuckerabfall konstatierte GERRARD (107) bei 40 M.h.n.-Kindern, was ihn an eine Hypoglykämie als fördernden Faktor bei der M.h.n.-Entstehung denken läßt. Auch SCHEFFLER (282) fand den Glykogenstoffwechsel bei erythroblastotischen Kindern verändert, angezeigt durch veränderte Phosphatfraktionen der mit Anti-D behafteten Erythrozyten.

ABELSON und BOGGS (1) glauben, eine zusätzliche diagnostische Möglichkeit vor allem zur Frühdiagnose in der Bestimmung der Plasmapigmentierung gefunden zu haben und entwickelten eine entsprechende Methode. Nach ihren Erfahrungen scheint ein ähnlicher Zusammenhang zwischen der Plasmapigmentierung und dem Schweregrad der kindlichen Erkrankung zu bestehen wie zwischen letzterem und der Hyperbilirubinämie. Vielleicht seien beide Pigmente toxisch, vielleicht wirke das Plasmapigment nur als Vorläufer des Bilirubins toxisch oder sei selbst ungefährlich und nur als Indikator, nicht als ätiologischer Faktor des M.h.n. zu werten. Ein ausgesprochener Vorteil dieser Methode sei, daß das Plasmapigment, das sie durch Ablesung der optischen Dichte am Spektrophotometer bestimmten, stets eher als die Hyperbilirubinämie nachzuweisen sei.

E ANDERE KLINISCHE DIAGNOSEMÖGLICHKEITEN

Daß nach wie vor der Ikterus das wichtigste klinische Symptom ist, führt u.a. KÄSER (168) aus. Dabei genüge eine der drei Erscheinungen, daß ein Ikterus in den ersten 24 Stunden auftrete, sehr intensiv sei oder über längere Zeit dauere, zum Verdacht. Weitere belastende Symptome seien eine gelbe Nabelschnur, Ödeme, Anämie oder ein Milztumor bei der Geburt. FANCONI (90) ergänzt, daß sich unter einem Icterus neonatorum simplex oftmals eine milde ABO- oder MN-Inkompatibilität verberge, und COPELAND, VORYS und ULLERY (52) stellen noch einmal heraus, daß jedes frühe Einsetzen eines Ikterus auf eine Blutgruppenunverträglichkeit schließen lasse. HEMPEL und BREIDENBACH (133) geben eine Symptomenbeschreibung der "Sixth-Day-Disease", eines Syndroms, das mit oder ohne bestehendem M.h.n. vornehmlich bei Frühgeborenen zum Kernikterus und zum Tod zwischen dem 4. und 9. Lebenstag führt. Dazu gehören ein deutlicher, grünlischer Ikterus mit mangelnder peripherer Durchblutung, Trinkschwäche, Körpertemperatur zwischen Hyperpyrexie und Auskühlung, Apathie bis Somnolenz mit schrillum Aufschreien, das Sonnenuntergangsphänomen der Augen, Meningismus mit Opisthotonushaltung des Kopfes, häufiges Erbrechen und terminale Mageninhaltaspiration. FALK (89) zeigt an eigenen Fällen von Kernikterus weniger bekannte Symptome wie Augenopticusatrophie, Krämpfe und Muskelhypotonie mit -atrophie auf. Eingehende Beschreibungen der Kernikterussymptomatik geben STRACKE (314), SCHÖNENBERG (288) und SOEKEN (303). So sind als frühe klinische Hinweise eine ikterische Verfärbung von Fruchtwasser und Käseschmiere zu werten, eine große, blasse Placenta, ein Ikterus bei Geburt oder bis zum 4. Tag mit einem die Windeln gelb färbenden Urin bei meist nur mäßiger Anämie. Weiterhin sind Milz- und Leberschwellung, Ödeme, Kreislaufstörungen und verstärkte Blutungsneigung zu beachten. Bei meist von Geburt an bestehender Somnolenz und Anorexie setzen dann individuell früher oder später charakteristische cerebrale Symptome ein: Opisthotonus, plötzlicher Tonuswechsel der Extremitäten mit Krämpfen und Spasmen, Grimassieren, Nystagmus, cri cérébral, Thermolabilität, Atem- und Schluckstörungen, später athetoide und choreiforme Erscheinungen. GEISLER (106) betont die Variationsbreite neurologischer Ausfälle, wonach beson-

ders bei atypischen, zerebralen Motilitätsstörungen nach Kernikterus zu fahnden ist. Nach WILLI (346) ist das reflexartige Auftreten der Blicksenkung, das Sonnenuntergangsphänomen, eine regelmäßige Erscheinung bei Neugeborenen, die mit einem Kernikterus überleben. Der Autor deutet es als Symptom eines Zwischenhirndefektes und nur bei langem und intensivem Andauern sei ein cerebraler Dauerschaden zu befürchten. STILLHART (313) beobachtete dieses Phänomen in 121 Fällen, wonach es beim Icterus gravis immer auslösbar und somit ein konstantes Frühsymptom für den Kernikterus sei. Es tritt spontan und bei Lagewechsel auf. Dauere es länger als drei Monate und sei es mindestens 4 Wochen lang sehr intensiv, so sei nach seinen Erfahrungen immer ein cerebraler Dauerschaden zu erwarten.

GASSER (105) machte darauf aufmerksam, daß neben dem zumeist unrettbaren Hydrops congenitus oftmals hydropische Anzeichen wie leichte Ödeme der Nabelschnur, der Genital- und Sakralgegend, des Hand- und Fußrückens einen M.h.n. andeuteten. Anämisiere man diese Stellen, so werde ein deutlicher Ikterus erkennbar. Auf gleicher Ebene liegt der von O'NEILL und GORDON (242) geprägte Begriff des Prae-Hydrops. Davon betroffen sind leicht ödematöse Kinder mit Milz- und Leberschwellung und schneller Atmung, mit blassem und nicht oder nur mild ikterischem Aussehen bei einem Hämoglobinwert unter 10 g %.

Differentialdiagnostisch weist KOCH (188) darauf hin, daß ein Exsanguinationsschock des Neugeborenen zur Verwechslung mit dem M.h.n. führen könne. BIRK (11) berichtet von einem Fall, in dem ein cerebraler Tumor die gesamte Symptomatik des M.h.n. verursachte. KEUTH (179) stellte sich die Frage, welche Fehldiagnosen die Klinikeinweisung überhaupt verhindern oder eine zu späte Behandlung bedingen. Danach ergeben sich mannigfache Fehldiagnosen aus den möglichen Differentialdiagnosen wie dem sogenannten Belastungsikterus, Leber-Gallengangsschäden, konnatalen Infektionen, hämolytischen Syndromen und kindlichen Blutungen verschiedener Ursachen. Dann stellte der Autor eine Sammlung typischer Fälle von Verkenennung des M.h.n. in der Praxis zusammen. Zu den Fällen, bei denen die Möglichkeit eines M.h.n. übersehen oder bagatellisiert wird, gehören solche, bei denen ein Ikterus trotz frühen und intensiven Auftretens als normaler Neugeborenenikterus gedeutet wird oder wo bei Kernikterusbeginn die Diagnosen Atemstörungen, Geburtstrauma oder Meningitis gestellt werden. Auch Myxoedem, Pneumonie, Tetanie, Folgen mütterlichen Diabetes, congenitales Vitium, blasse Asphyxie sowie Lebens- und Kreislaufschwäche seien häufige Fehldiagnosen. In anderen Fällen werde ein M.h.n. erwogen, aber aus Verkenennung der Vielgestaltigkeit des Krankheitsbildes oder auch aus Überbewertung von Einzelsymptomen wieder fallengelassen.

Eine Prophylaxe beim M.h.n. ist nach KAYSER (170, 172) höchstens aus psychologischen Gründen zu empfehlen. KAYSER sagt dazu: "Das Schicksal immunisierter rh-negativer Frauen, welches ihnen die Geburt gesunder Kinder versagt, ist zwar ein Einzelschicksal. Die Zahl dieser toten Kinder spielt im Vergleich zur Geburtengesamtzahl eine nur geringe Rolle. Für die wenigen betroffenen Frauen jedoch bedeuten die wiederholten Totgeburten und die immer wieder aufs neue enttäuschte Hoffnung eine außerordentliche, schwere, psychische Belastung."

A DIE SCHWANGERENBERATUNG

Die eingehende Schwangerenberatung, die eine primär gegebene Vorsichtsmaßnahme zur Früherfassung von Blutgruppen- und Blutfaktoreininkompatibilitäten ist, fordern u.a. FRANKEN (101), KÄSER (168), SCHELLONG (283), SCHEFFLER (282) und KELSALL, VOS und KIRK (175). Die allgemeine Durchführung solcher Betreuungen sowie die Bedeutung der Häufigkeit und des Zeitpunktes der Antikörperbestimmungen geht aus den Berichten u.a. von BOGGS (32), LUBOLDT (217 und ZACHARIAS (357) hervor. MARTIUS (316) und NEVINNY-STICKEL (244) betonen die Verhütung unnötiger Sensibilisierungen und Infektionen. Die Letalitätssowohl wie die Morbiditätsquote machen ZACHARIAS (357) und WALKER und MURRAY (330) weitgehend von der Klinikentbindung abhängig. WALKER (328) vermochte seit drei Jahren mehr als 85 % seiner M.h.n.-Fälle pränatal vorauszusagen. SCHEFFLER (280) empfiehlt die Einweisung in eine zuständige Klinik für jede gravide Frau mit Antikörpern. Bei einer nicht nachweislich sensibilisierten Frau sei die Klinikentbindung von der serologischen Untersuchung im 10. Monat abhängig zu machen und bei positivem Papain- und negativem Gelatinetest als Zeichen beginnender Sensibilisierung anzuraten. THOMAS (320) rät zur stationären Aufnahme aller sensibilisierten Graviden in der 36. Woche zur laufenden Überwachung der Antikörper und zur Kontrolle der kindlichen Herztöne durch Elektrokardiogramm und Auskultation des Feten. Wenn unter den Bedingungen der absoluten Bettruhe und der Sauerstoffzufuhr die kindlichen Herztöne sich normalisieren und der Antikörpertiter keine wesentlichen Schwankungen zeigt, wartet der Autor je nach der Anamnese die Sponangeburt ab, die dann unter weiterer Sauerstoffzufuhr erfolgt.

Den teilweisen oder totalen Blutaustausch der sensibilisierten graviden Frau lehnen UNGER (324), PREISLER (259) und HOLLÄNDER (145) nach eigenen erfolgreichen Versuchen ab.

B DIE FRÜHZEITIGE ENTBINDUNG

Eine frühzeitige Geburtseinleitung bei inkompatibler Schwangerschaft übten schon DIAMOND (73) und GINSBERG und FELDMANN (110) und machten sie von plötzlichem Titeranstieg oder von überhaupt hohem mütterlichen Antikörpertiter abhängig.

BICKENBACH (27) hält die künstliche Frühgeburt nach der 36. Woche für angezeigt, da im letzten Monat die Antikörper vermehrt auf das Kind übergehen. Maßgeblich zur Indikation seien ein rapider Antikörperanstieg nach der 36. Woche, eine erhebliche Zunahme des Leibesumfanges im Hinblick auf einen Hydrops, sowie eine vorangegangene Totgeburt. Auch DAVIES, GERRARD und WATERHOUSE (71) erwägen bei anamnestischer Belastung eine frühzeitige Einleitung der Wehen. KELSALL und VOS (174), EVANS (88), HOFFBAUER (141), DAHR (62) und PHILIPS (316) befürworten die frühzeitige Entbindung und eine sofortige Austauschtransfusion. LACOMME und KLEIN (201) entwickelten eine Methode der Weheneinleitung und Geburtsleitung, die nur in wenigen Fällen kontraindiziert sei. Sie begründen die Notwendigkeit ihres Vorgehens mit der Problematik der künstlichen Frühgeburt bei einer Rh-Inkompatibilität. Die Unterbrechung sei im Prinzip schwierig, da das Ende des 8. Monats weit vor dem Termin liege. Sie müsse besonders sorgfältig erfolgen, da es sich um ein frühgeborenes und vermutlich zusätzlich krankes Kind handle. Da die Lebenschancen des Kindes ohnehin hypothetisch seien, sei das Risiko für die Mutter auf ein Minimum zu reduzieren. Zudem sei die Mutter meistens eine Mehrgebärende mit durch frühere Geburten beanspruchten Weichteilen. So schlagen die Autoren die Einführung eines Boissard-Ballons in das untere Segment mit zusätzlichen Oxytocin-Gaben bei ungenügender Uteruskontraktion vor. Sie erzielten in 83,9 % von 180 Fällen einen Geburtsablauf per vias naturales nach der Balloneinführung. Bei 9,5 % der Patientinnen war zusätzliche Oxytocinverabreichung und bei 6,6 % eine sekundäre Sectio caesarea nach vergeblicher Geburtsauslösung erforderlich. Von den 180 Kindern wurden 179 lebend geboren; bis zur Entlassung stieg die Mortalität auf 13,5 %. Die Autoren glauben, daß bei strikter Befolgung der aufgestellten Regeln und zunehmender Erfahrung mit ihrer Methode deren zunächst scheinbare Schwierigkeiten zu überwinden sind. FISHER (98) hebt die mittels frühzeitiger Geburtseinleitung gesenkte Gesamtmortalität des M.h.n. von 16 % hervor gegenüber 29 % bei Spontangeburt. Dabei sei der Grad der Erkrankung bei den künstlich Frühgeborenen durchschnittlich schwerer, sie erforderten doppelt so viele Austauschtransfusionen und ihr Hämoglobingehalt sei durchschnittlich niedriger als bei Spontangeburt. Aus ihrer Erfahrung berichten WALKER, MURRAY und RUSSEL (332), daß eine frühzeitige Geburtseinleitung 50 % aller Totgeburten verhindern kann, jedoch nur 30 % im Falle einer vorangegangenen Totgeburt. Die Autoren halten somit die künstliche Frühgeburt bei einer vorangegangenen, M.h.n.-bedingten Totgeburt in der 35. Woche, bei zwei oder mehr vorherigen Totgeburten in der 32. Woche für angezeigt. Unter 60 Frauen, bei denen die Autoren auf Grund zurückliegender M.h.n.-bedingter Totgeburten die Geburt frühzeitig einleiteten, kamen nur 25 mit lebendem Feten bis zur 35. Woche. Ebenso rät CHOWN (50) aus seiner Erfahrung zu Geburtseinleitung zwischen der 34. und 36. Woche, wenn zuvor ein oder mehrere Kinder intrauterin abgestorben sind. So sei etwa die Hälfte aller Feten zu retten. Da bei der Rh-Inkompatibilität der Fetus häufig kurz vor dem errechneten Termin absterbe, empfehlen auch PIGEAUD und GABRIEL (254) hier die frühzeitige Geburtseinleitung und zwar mit-

als Blasensprengung. Sie raten zur Entbindung 3 bis 4 Wochen vor dem Termin, wenn die Anamnese schwer belastet ist, die Mutter inkomplette Antikörper hat oder der Vater homozygot D im Genotyp ist. Wenn die älteren Geschwister am M.h.n. nicht schwer erkrankten, die Mutter nur wenig Antikörper hat oder der Vater heterozygot ist, genüge eine Geburtseinleitung zwei Wochen vor dem Termin. Da bei einer ABO-Inkompatibilität die Prognose nicht sicher zu stellen sei, empfehle sich hier die vorzeitige Entbindung nicht. SCHEFFLER (282) vergleicht seine selbst erzielte Mortalitätsquote von 14,7 % bei festgelegtem Geburtstermin mit den Ergebnissen anderer Autoren. Aus der englischen Literatur ergebe sich ein Verhältnis der Mortalität Spontangeborener zu der künstlich Frühgeborener von 24,1 % zu 36,4 % gegenüber erfolgreicheren Ergebnissen anderer Autoren, da das Verhältnis 23,4 % zu 10,7 % betrage. Seine eigenen guten Ergebnisse lassen auch ihm die frühzeitige Entbindung bei der Erythroblastose als vorteilhaft erscheinen. Auch TOVEY und VALAES (322) sprechen sich angesichts des Risikos einer Totgeburt für die frühzeitige Geburt aus. An Hand eines Berichtes über 262 eigene Fälle empfehlen sie, erste Kinder 21 Tage vor dem Termin zu entbinden, wenn der mütterliche Antikörpertiter die kritische Höhe von 1 : 40 oder mehr erreiche. Sei bereits ein älteres Geschwister an M.h.n. erkrankt, so sei die Entscheidung für eine frühzeitige Entbindung vom mütterlichen Antikörpertiter und vom Schweregrad der Erkrankung des älteren Kindes abhängig zu machen. Die Autoren geben eine eigene Variante der indirekten Antiglobulininfiltration an, die ihnen einen sicheren Schluß von der Höhe des mütterlichen Antikörpertiters auf die Schwere der fetalen Erkrankung gewähre.

Demgegenüber führen eine Reihe von Autoren belastende Momente wider die künstliche Frühgeburt bei sensibilisierten Frauen an. MOLLISON und WALKER (233) vermochten mit der Entbindung 3 bis 5 Wochen vor dem Termin weniger lebende Kinder als mit Spontangeburt zu zeitigen. ALLEN, DIAMOND und VAUGHAN (6) führen ihre entmutigenden Erfahrungen auf die zusätzlich belastende Unreife Frühgeborener zurück und fordern striktes Vermeiden jeder künstlichen Frühgeburt. Angesichts der Unsicherheit, ob der Fetus wirklich vom M.h.n. betroffen ist, empfiehlt auch BOGGS (32), die Schwangerschaft nur äußerst selten und nach sorgfältigster Indikationsstellung frühzeitig zu beenden. NEVINNY-STICKEL (244) fand die hypothetische Gefährdung der Mutter bei der Geburt eines erythroblastotischen Kindes an seinen eigenen Patientinnen nicht bestätigt. Er hält somit eine Indikation zur Frühgeburt beim M.h.n. nicht für berechtigt. Auch POLACEK (11) findet eine vorzeitige Geburtseinleitung durchaus unerwünscht, da bei unreifen Kindern der so folgenschwere Bilirubinspiegel nur schwer kontrollierbar sei.

C DER KAISERSCHNITT

Aus der gleichen Überlegung, die auch zur Indikation vorzeitiger Geburtseinleitung beim M.h.n. führte, nämlich ein noch behandlungsfähiges Kind zu erhalten, entsprang auch der Vorschlag zum Kaiserschnitt. In diesem Sinne halten ANSELMINO

und von FINCK (7) trotz eigener Mißerfolge eine Sectio in der 34. bis 37. Woche für diskutabel. DAHR (55) hält die Prognose frühzeitiger Sectio für günstig, wenn vorwiegend agglutinierende Antikörper nachgewiesen werden und diese nicht erst in der bestehenden Gravidität oder aber erst im 5. bis 7. Monat auftraten. KAYSER (169) zieht die Sectio der frühzeitigen Geburtseinleitung als schonenderes Verfahren vor. Voraussetzung sei allerdings ein lebensfähiges Kind, eine röntgenologische Sicherung von Anamnese und Palpationsbefund und die Klinikeinweisung 4 Wochen vor dem Termin zur Bestimmung des günstigsten Zeitpunktes. GASSER (105) fordert die Sectio nicht früher als 5, nicht später als 2 Wochen vor dem Termin bei Homozygotie des Vaters und Hydrops congenitus oder Totgeburt vorangegangener Kinder. KÖBL (189) mahnt, bei der Indikation zurückhaltend zu sein, da ein Frühgeborenes stets zusätzlich belastet sei, und weist zu den von GASSER aufgestellten Bedingungen noch auf die Berücksichtigung des mütterlichen Alters hin, da es vielleicht ein letztes Kind sei. Genaue Voraussetzungen zur Indikation einer Sectio stellen auch HEMPEL und SCHMIDT (131, 134) zusammen. Danach ist die Sectio zwei bis drei Wochen vor dem errechneten Termin, grundsätzlich aber nicht nach Beginn der Wehen und auch nicht am Ende der Schwangerschaft auszuführen. Drei Wochen vor dem Termin ist eine Röntgenkontrolle zur Beurteilung des Reifezustandes und eines eventuellen Hydrops notwendig. Zur Berechtigung der Sectio muß eine Rh-Inkompatibilität der Eltern bestehen, der Nachweis mütterlicher, konglutinierender Antikörper geführt werden, die Geburtenanamnese mindestens ein am M.h.n. gestorbenes Kind aufweisen - vermehrte Spätaborte und vom Kernikterus geschädigte ältere Geschwister sind zusätzlich belastend - und es muß trotz der erkannten prognostischen Unsicherheit ein dringender Kinderwunsch bestehen. Unter diesen Bedingungen werde die Gesamtzahl der Sektionen nicht wesentlich erhöht, die Lebenserwartung erythroblastotischer Neugeborener aus belasteten Familien jedoch erheblich verbessert. Die Sectio sei aber weder als Behandlung noch als Heilung zu werten. Weiterhin empfehlen die Sectio HOPPE und WIENKE (152) bei väterlicher Homozygotie, vorangegangenen M.h.n.-Kindern und dringendem Kinderwunsch, KEPP (316) bei Homozygotie des Vaters und THOMAS (316) bei entsprechender Anamnese, besorgniserregendem kindlichen Befinden und plötzlichen Titer-schwankungen. BICKENBACH (316) warnt vor zu früher Sectio und rät, den Kopfstand und die Lebensfähigkeit des Kindes in Betracht zu ziehen.

Aber auch zur Sectio werden Bedenken laut. LACOMME und KLEIN (201) lehnen den Kaiserschnitt seit langem ab, da ihre Erfahrung das Argument massiven Antikörperübertrittes während der Wehen schnell entkräftet habe, das Risiko einer Sectio für die Mutter größer sei als das der eingeleiteten Frühgeburt und auch ihre Ergebnisse der Sectio keineswegs besser ausfielen als die der frühzeitigen Geburtseinleitung. CHOWN (50) glaubt, ein Kaiserschnitt sei nur äußerst selten erforderlich und die vorzeitige Geburtseinleitung vorzuziehen. NEVINNY-STICKEL (244) hält die Sectio beim M.h.n. in keinem Fall für berechtigt. PATZER und STECH (251) beobachteten, daß Komplikationen während der Austauschtransfusion in Form von Ödemen in Gehirn, Herz und Lunge gehäuft bei Sectio-Kindern auftraten, und ver-

muten, daß dies eine Schockreaktion auf die plötzliche Änderung der Blut- und Sauerstoffversorgung bei der Schnittentbindung sei.

D DIE HAPTENPROPHYLAXE

Haptene sind Substanzen, die selektiv homologe Antikörper binden, ohne selbst antigen zu wirken. Die Entwicklung des Rh-Haptens und der Hoffnungen, die man in es setzte, wird bezeichnend ersichtlich aus drei aufeinanderfolgenden Veröffentlichungen von DAHR (54, 57, 63). Mit dem Aufkommen der Haptenanwendung glaubte man an die ideale Lösung einer Desensibilisierung durch laufende Absättigung mütterlicher Rh-Antikörper mit Rh-Haptenen oder Rh-Halbantigenen. Sehr bald schon entsprach der Erfolg nicht den Erwartungen und man glaubte nicht länger, die Rh-Haptene mit sicherem Erfolg empfehlen zu können. Zwar erreichte man zumeist eine Titerenkung oder auch ein Verschwinden mütterlicher Antikörper, ohne jedoch hierin eine positive Beeinflussung der kindlichen Lebenschancen sehen zu können. Schließlich lehnte man die Haptenbehandlung als erfolglos, schmerzhaft, kostspielig und vielleicht sogar fetusschädigend ab. Zudem täusche die Titeränderung in vielen Fällen und vereitele eine frühzeitige Geburtseinleitung oder Schnittentbindung.

CALVIN et al. (45) und CARTER (47, 48) bemühten sich um Klärung der Natur des Rh-Haptens und um seine Gewinnung aus Erythrozytenstroma. Es gelang ihnen, Rh-Substanz in unreiner Form als ätherlösliche Fraktion von Lipoidcharakter und erhöhter Thermostabilität darzustellen, im Tierversuch als nicht antigen, aber Agglutinine bindend erwiesen. LOUGHREY und CARTER (48, 215) berichten sodann von erfolgreicher Anwendung dieses Haptens sowohl bei sensibilisierten Müttern als auch bei einem erythroblastotischen Kind. BROCKLAND (41) verzeichnete einen Erfolg und einen Mißerfolg. GOLDSMITH (112) berichtet von erfolgreicher Anwendung des Rh-Haptens bei zwei Müttern und einem Kind, wertet die Haptenverabreichung jedoch als Zusatztherapie, vom rechtzeitigen Behandlungsbeginn abhängig. PACHE (249) und MAYR (229) empfahlen das industriell gewonnene Serag-Rh-Hapten nach eigener Erprobung. Auch HOLLÄNDER (149) erzielte in einem Fall schwerst belasteter Anamnese mit der Haptenprophylaxe einen positiven Ausgang der Schwangerschaft.

SPIELMANN und SIEGERT (307, 298) entwickelten das Verfahren der Haptengewinnung weiter in dem Wunsche, ein reines und hochwirksames Haptenpräparat aus menschlichem Blut als auch auf synthetischem Wege zu gewinnen. Sie erkannten das Rh-Hapten als ein Monoaminophosphatid und prüften nun mit Erfolg andere Lipide, darunter das Lecithin, im Tierversuch auf ihre Fähigkeit, Antikörper zu binden. Entsprechende Versuche von SIEGERT, SPIELMANN und SCHWENZER (299) am Menschen blieben erfolglos. So kommt SPIELMANN (308) an Hand einer Übersicht aller Haptenversuche mit ihren wechselnden, meist negativen Ergebnissen zu dem Schluß, daß die Haptene auf Grund ihrer Unspezifität besser als Inhibitoren zu bezeichnen seien. Ihre Wirkungsweise sei eher eine Anti-Supplement-

funktion als eine Absättigung spezifischer Antikörper und ihre klinische Anwendung wenig befriedigend.

Ergebnisse anderer Autoren wie HAMILTON und BROCKLAND (128), WOLF (351) und PROKOP und SCHLEYER (265) bestätigen, daß mit Rh-Haptenen vielleicht eine Teilneutralisation, jedoch keine wirksame Desensibilisierung zu erreichen ist und die kindliche Mortalitätsquote unbeeinflusst bleibt. Ebenso blieben laut PRILL, PROKOP und SCHLEYER (263) und Mc NEIL, COVINGTON und O'DONNE (241) Injektionen von A- oder B-Substanz von nur vorübergehend titersenkendem Effekt auf ABO-Inkompatibilitäten.

E DIE ANTIGENKONKURRENZ

Eine andere theoretische Möglichkeit zur Hemmung oder Unterbindung der Antikörperproduktion sah man in der Erschöpfung des reticuloendothelialen Systems einer immunisierten Schwangeren durch künstliche Antigenezufuhr, sei es in Form Rh-positiven Blutes, als Serum nichtsensibilisierter, gravider, rh-negativer Frauen oder durch Vakzine. Jedoch auch alle diesbezüglichen Maßnahmen scheiterten oder wurden ob des großen Risikos zusätzlicher Stimulierung der Antikörperbildung verworfen.

So schlug DAHR (54, 57) vor, ein für eine sensibilisierte Frau nicht antigenes, Rh-positives Blut eines mit dem Ehemann nicht blutsverwandten Spenders durch Probeinjektionen im Intervall zwischen zwei Graviditäten auszutesten. Regelmäßige Injektionen dieses Blutes in einer neuen Schwangerschaft sollten dem Abfangen der mütterlichen Antikörper dienen. DAHR selbst (62) wie auch ANSELMINO und von FINCK (7) warnen jedoch später vor diesem gefährdenden Verfahren. HAILE (122) regte nach einigen eigenen Erfolgen die Verwendung von Serum gravider, rh-negativer Frauen an, die trotz eines Rh-positiven Ehemannes nicht sensibilisiert wurden. Auch diese Methode fand keine Verbreitung. Eine Antigenkonkurrenz mittels harmloser Vakzine wurde anfänglich von UNGER (324) für aussichtsreich gehalten, da eigene Versuche die Antikörperbildung zu reduzieren schienen. STADTMÜLLER (310), HOLLÄNDER (145) und GASSER (105) jedoch fanden die Prophylaxe mit Vakzinen nicht nur wirkungslos, sondern auch schädigend oder zumindestens problematisch. Erfahrungsgemäß sei unter 20 rh-negativen Frauen ein krankes Kind zu erwarten, unter 20 rh-negativen Frauen rufe die Vakzineinjektion 20 Impfreaktionen hervor.

Dennoch fragt sich SCHEFFLER (282) nach entsprechenden Beobachtungen an Spendern von Testseren, ob nicht doch eine Erschöpfung der Antikörperbildung durch wiederholte Antigenezufuhr möglich und therapeutisch verwertbar sei.

F MEDIKAMENTÖSE PROPHYLAXE

Nach DAHR (54) ist bei der weitgehenden Hilflosigkeit dem M.h.n. gegenüber jeder Versuch einer Prophylaxe oder Therapie berechtigt. Doch trotz der großen Zahl

und Variationsbreite der bis heute getroffenen prophylaktischen Maßnahmen zeigte sich noch kein Medikament von wirklich überzeugendem Effekt. Alle Bemühungen, entweder bei bereits erfolgter Sensibilisierung die mit jeder neuen Gravidität stärkere Antikörperbildung zu verhindern, oder den Übertritt vorhandener Antikörper auf die Frucht zu unterbinden, oder eine Neutralisierung mütterlicher Antikörper zu erreichen, scheiterten.

So wurden HUTH (159), KINDLER und ORTH (180) und HIRSZFELD und KELUS (139), da sie anaphylaktische Erscheinungen im Vordergrund der Antigen-Antikörperreaktion sahen, zur Verabreichung von Antihistaminika angeregt. Es sollte hierdurch das bei der Antigen-Antikörperreaktion freiwerdende Histamin unschädlich gemacht werden. KYANK (316) vermochte jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer Rh-Inkompatibilität und dem Bluthistaminasespiegel aufzudecken. Auch HOLLÄNDER (150) und PROKOP und SCHLEYER (265) beurteilen nach ihren eigenen Ergebnissen eine Antihistaminikabehandlung als sehr dubiös.

Weiterhin versuchte man, durch Hormongaben den Uterus ruhig zu stellen, von der Erfahrung ausgehend, daß rh-negative Frauen erhöhte Neigung zu Uteruskontraktionen und frühen Aborten zeigen. Zwar erzielten HOFFMANN und EDWARDS (143) mit Progesteron gute Erfolge unter 55 rh-negativen, graviden Frauen. Demgegenüber verhalten sich PROKOP und SCHLEYER (265), KAYSER (171), HOLLÄNDER (150) und HOLLÄNDER (145) nach ihren Erfahrungen sehr reserviert gegenüber einer Progesteron-Prophylaxe. KAISER und MORGENSTERN (165) betonen, daß Hormone in der Gravidität unspezifische, irreführende Titersteigerungen verursachen können. SCHULTZ (316) hegt bei einer Patientin den Verdacht, daß die konnatale Mißbildung ihres Kindes auf größeren Depotöstrogengaben während der Gravidität beruhe. Auch habe TÖNDURY (316) Mitosehemmung und Kernzerfall nach Stilböstrol beobachtet und HICKS (316) im Tierversuch mit Cortison Neuronschädigung und Hemmung der Knochenentwicklung erreicht.

In dem Bemühen, die Vereinigung von Agglutininen und Erythrozyten durch Corticosteroide zu verhindern, gab man Cortison. PREISLER (261) empfiehlt die kombinierte Cortison- und ACTH-Prophylaxe bei anamnestisch schwer belasteten Frauen und berichtet von einem daraufhin gesunden Kind nach zwei hydropischen und zwei totgeborenen älteren Geschwistern. SCHALL und HÜTHER (276) stellen 45 Fällen mit Kernikterus unter 463 unbehandelten Frühgeborenen nur 7 Fälle von Kernikterus unter 220 mit Nebennierenrindenhormon behandelten Frühgeborenen gegenüber. Prednison dagegen habe den Bilirubinspiegel nicht gesenkt. DOERNER et al. (77) bestätigten zwar den spontanen Rückgang des hämolytischen Prozesses bei Neugeborenen nach Cortison. Die Entwicklung eines M.h.n. in der Schwangerschaft sei durch Cortison nicht zu verhindern. Es bestehe vielmehr die Gefahr einer mütterlichen Urinaltraktinfektion während der Behandlung, vielleicht als Folge einer generellen Störung des Immunkörpermechanismus durch das Cortison. Auch ALLEN und DIAMOND (2) sehen in den Steroidhormonen keine wirksamen pränatalen Behandlungsmöglichkeiten, während HOLLÄNDER (145) die Teilerfolge von Cortison und ACTH anerkennt. DYER et al. (82) beobachteten 45 rh-nega-

tive, sensibilisierte Frauen unter Cortisontherapie im letzten Drittel der Schwangerschaft. Die lange Dauer der Therapie sowie der Vergleich mit früherer geburts-hilflicher Geschichte des M.h.n. läßt sie in der Cortisonanwendung keinen genügenden oder entscheidenden Einfluß auf die Entwicklung des M.h.n. erkennen. WALKER (328) berichtet von 4 Fällen, wo es trotz großer Cortisongaben bei der Schwangerschaft zur Totgeburt vor der 28. Woche kam. GASSER (105) und BICKEN-BACH (316) sind vom Wert des Cortisons zur Desensibilisierung nicht überzeugt und lehnen eine derartige Prophylaxe als zu gewagt, ungewiß und schädigend ab. Auch MANNHERZ (316) vermochte nur Mißerfolge mit ACTH und Ultracorten zu erzielen.

Eine ganz andere vorbeugende Wirkung der Corticosteroide stellt MURANO (238) heraus. Er vermochte durch tägliche Gaben von 5 bis 10 mg Prednison oder Prednisolon 5 bis 10 Tage lang den Bilirubinspiegel ikterischer Neugeborener ohne Gewichtsbeeinflussung zu senken. Er zeigt somit einen neuen Weg zur Kernikterusprophylaxe und empfiehlt, sie zusätzlich zu betreiben, ohne die Vorrangstellung der Austauschtransfusion anzufechten. Der Autor erklärt sich die Wirkung des Prednisons hypothetisch in einer Anregung der Leberfunktion zur Bildung direkten Bilirubins, in einem blockierenden Effekt auf die Antigen-Antikörperreaktion bei der Hyperhämolyse, in einer Erhöhung der kindlichen Toleranz gegen die Hypoxie und in einer antiptlogistischen Aktion auf die Leber mit choleretischem Effekt, was wiederum die Bildung verdickter Galle nach der Austauschtransfusion verhindere. MÜLKE (11) bestätigt die günstige Wirkung des Prednisons im Sinne einer Kernikterusprophylaxe. Ergänzend äußert KÜSTER (11), daß wohl durch das Prednison keine einzige Austauschtransfusion überflüssig werde.

Weiterhin erprobte man mit Vitamin K-Gaben in der Schwangerschaft, durch eine Erhöhung der Kapillardichte den mütterlich-kindlichen Antigen-Antikörperaustausch zu dämpfen oder ganz zu hemmen. Auch hiermit verzeichneten wiederum nur HOFFMANN und EDWARDS (143) Erfolge. PROKOP und SCHLEYER (265), KAYSER (171) und HOLLÄNDER (150) wurden in ihren in das Vitamin K gesetzten Hoffnungen weitgehend enttäuscht. SCHALL und HÜTHER (276) machten zusätzlich die Erfahrung, daß sich hohe Vitamin K-Dosen ungünstig auf die Kernikterusprognose auswirkten.

BECKMANN, FELDMANN und SCHÜMMELFEDER (16) glauben, durch hohe Dosen von Vitamin E die Placentaveränderungen bei der Erythroblastose ungünstig beeinflussen zu können. Sie führen die erfolgreiche prophylaktische Wirkung, die sie mit Vitamin E-Gaben bei inkompatiblen Schwangerschaften erreichten, auf eine bessere Durchblutung der Placenta, nicht auf eine kausale Beeinflussung des M.h.n. selbst zurück.

Einen völlig anderen Weg der M.h.n.-Prophylaxe beschritt KAYSER (172), indem er in zwei Fällen anamnestisch belasteter Schwangerer mit Bismogenol eine antiluische Wismuttherapie durchführte, die BUENO-LOPEZ (44) erstmalig anregte. Dessen nachgewiesenen Erfolg fand KAYSER jedoch in keinem seiner Fälle bestätigt.

Während PROKOP und SCHLEYER (265) befürchten, Methioningaben zur Lebertherapie in der Gravidität könnten zum Hydrops des Kindes führen, empfehlen amerikanische Autoren (231), das Methionin bei Rh-Inkompatibilität vom ersten Zeichen einer Immunisierung an bis zum Ende der Schwangerschaft zu geben. Der M.h.n. sei mit einem fetalen Leberschaden verbunden; zur Aufrechterhaltung der normalen Leberfunktion aber müsse genügend Eiweiß bereitstehen. Eine Methioninzufuhr unterstütze den körpereigenen Eiweißaufbau und schütze die Leber selbst bei geringer Eiweißzufuhr vor Schädigung.

VI DIE THERAPIE DES MORBUS HÄMOLYTICUS NEONATORUM

A DIE AUSTAUSCHTRANSFUSION

Wird heute ein Kind mit einem M.h.n. geboren, so nimmt die Austauschtransfusion unter den therapeutischen Möglichkeiten unangefochten die Vorrangstellung ein. Die Befürwortung einfacher, wiederholter kleiner Bluttransfusionen früherer Jahre (HAILE, 125, DAVIES, GERRARD, HATCHUELL und HOWARTH, 70, DAMEROW, 67, u.a.) zur Ausschwemmung der kindlichen inkompatiblen Erythrozyten oder auch nachbehandelnd zur Behebung der Anaemie wird heute weitgehend abgelehnt. KUNDRATITZ und GROSS (199) zwar ziehen wiederholte kleine Bluttransfusionen bei solchen Kindern in Betracht, die schwer geschädigt sind und nach ihrer ersten Lebenswoche eingewiesen wurden.

Schon WALLERSTEIN (334, 335) empfand kleine Bluttransfusionen als noch nicht völlig befriedigend und empfahl die Wiederaufnahme der Austauschtransfusion. Wenngleich er sie als dramatisches Vorgehen kennzeichnete, sei doch in keinem Fall mit der Austauschtransfusion etwas zu verlieren, sondern nur zu gewinnen. ZEISEL und FARRENKOPF (358) sowie BALLOWITZ und FLEISCHHAUER (13) stellen Behandlungsergebnisse einfacher Blutübertragungen denen von Austauschtransfusionen beim Icterus gravis vergleichend gegenüber. Sowohl die spontane Besserung des Krankheitsbildes wie die Einschränkung neurologischer Spätschäden machen den Wert der Austauschtransfusion offensichtlich.

1) Indikation und Gegenindikation zur Austauschtransfusion

BETKE und KELLER (22) sehen jeden Icterus gravis neonatorum als Indikation zur Austauschtransfusion (A.T.) an, sei er durch Antikörper bedingt oder nicht, da eine serologische Klärung oft erst spät oder zu spät möglich ist. DIAMOND, ALLEN und THOMAS (75) halten die A.T. für sofort indiziert, wenn ein Kind a) am ersten Lebenstag deutliche klinische M.h.n.-Symptome zeigt mit frühem Ikterus, Hepatosplenomegalie, Blässe, Ödemen oder Petechien, weniger als 4,5 Millionen Erythrozyten und einen Hämoglobinwert unter 13,5 mg % hat; b) sich im direkten Test als Rh-positiv erweist oder auf den direkten Coombstest positiv reagiert und

wenn der mütterliche Antikörpertiter 1 : 16 je überstieg; c) es Rh-positiv ist und die mütterliche Anamnese belastet ist; d) es Rh-positiv und unreif ist. Als klinische Leitsymptome zur Indikationsstellung sieht DAMEROW (67) einen früh einsetzenden Ikterus, eine Anämie und eine Hepatosplenomegalie unter Berücksichtigung der mütterlichen Anamnese an. KÄSER (168) stellt die absolute Indikation beim M.h.n. zur sofortigen A.T., wenn

- a) Prämatunität vorliegt, d.h. ein Geburtsgewicht unter 2500 g oder eine Geburt vor der 38. Woche das Kind belasten;
- b) bereits ältere Geschwister vom M.h.n. betroffen wurden, besonders in Form des Hydrops oder Kernikterus;
- c) bei der Geburt eine gelbe Nabelschnur, Ödeme, Anämie oder ein Milztumor auffallen;
- d) im Nabelschnurblut das Hämoglobin unter 15 g % oder der Bilirubinspiegel über 3,5 mg % sind.

Ist keines dieser Kriterien erfüllt, hält der Autor zunächst eine laufende Blutkontrolle des Hämoglobins und Bilirubins für ausreichend. In Zweifelsfällen sei ohnehin stets eine A.T. durchzuführen. JOUVENCEAUX et al. (164) fordern die A.T., wenn nur ein einziges klinisches Symptom existiert, die Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind serologisch erwiesen oder der Hämoglobinwert auffallend niedrig ist. Auch FISCHER und OSTER (97) entschließen sich leicht zur A.T., da den Autoren deren Risiko heute weit geringer erscheint als das des Kernikterus bei unterlassener A.T.. Diese Einstellung bejahend, führen KUNDRATITZ und GROSS (199) die A.T. bei jeder serologisch erwiesenen Rh-Immunisierung durch, ohne einen sichtbaren Hautikterus oder einen bestimmten Bilirubintiter abzuwarten. Bei der ABO-Inkompatibilität dagegen machen sie die Indikation vom klinischen Bild und einer Hyperbilirubinämie von 20 mg %, einem mütterlichen Isoagglutinin titer höher als 1 : 1024 und einem vorzeitigen oder intensiven Ikterus abhängig. KEPP (316) rät zur A.T. in jedem Fall nachgewiesener Rh-Homozygotie des Vaters.

Den serologischen Faktoren mißt man sehr unterschiedliche Bedeutung bei. Da der Race-Coombs-Test nicht zuverlässig ist, genügt nach MARTIUS (316) im Zweifelsfall der Nachweis, daß das Kind Rh-positiv ist, zur A.T.. HEMPEL (132) betont, daß Anamnese und klinische und serologische Befunde zur Indikation abzuwägen sind. KINTZEL (181) pflichtet ihm bei, da serologische Ergebnisse zunächst negativ oder sehr geringfügig sein und auch klinische Symptome verspätet oder kaum erkennbar auftreten könnten. Man solle sich nicht an serologische und hämatologische Grenzwerte binden. Maßgeblich seien vor allem blockierende Antikörper im kindlichen Serum. WATERS (337) dagegen hält den mütterlichen Antikörpertiter als auch den positiven Coombs test beim Kind allein nicht für entscheidend.

Ebenso fordert WASHINGTON (336) zum positiven Coombs test als klinische Symptome einen Ikterus am ersten Tag, einen Hämoglobinwert unter 15 mg % und einen Bilirubinspiegel über 4 mg % im Nabelschnurblut oder über 10 bis 12 mg % am ersten Tag. Sei allerdings ein M.h.n.-Kind mehr als zwei Wochen vor dem Termin geboren oder der mütterliche Antikörpertiter wenigstens 1 : 64, so berechti-

ge dieses auch ohne klinischen Befund zur A.T.. Auch BALLOWITZ und FLEISCHHAUER (13) sehen trotz positiven direkten Coombs-testes keine Indikation mehr geben, wenn nur geringe hämatologische Befunde ohne wesentlichen Ikterus vorliegen, da sich erfahrungsgemäß daraus nie ein Ikterus gravis entwickle. Darüber hinaus glaubt THOMAS (320) nach eigenen Untersuchungen auch nicht, daß man aus elektrophoretisch gemessenen Veränderungen des kindlichen Serumproteins eine Indikation stellen könne. In dem Bestreben, das subjektive Moment einer jeden Indikation durch einen objektiven Befund zu erhärten, setzten viele Autoren für das Entstehen eines Kernikterus einen oberen Grenzwert des indirekten Bilirubinspiegels fest. Diese obere Grenze variiert und ist auch nicht als absolut zu werten. So übt FALK (89) die A.T. bei jeder Hyperbilirubinämie ab 15 mg % Bilirubin bei allen Neugeborenen. BICKEL und LINNEWEH (25) sehen die obere Grenze der Gefährdung bei einem Bilirubinspiegel von 18 mg %, zumal am dritten oder vierten Tag, und die Grenze akuter Bedrohung bei 23 bis 25 mg % am 4. bis 6. Tag. KELLNER und STOERMER (173) kommen durch eigene A.T.-ergebnisse zu einem Bilirubin-Grenzwert von 18 bis 20 mg %, wenn auch nicht alle Neugeborenen mit einer höheren Konzentration vom Kernikterus betroffen werden. HEMPEL und BREIDENBACH (133) raten zu vergleichenden Bestimmungen des Serumbilirubins im Nabelschnur- und im Venenblut während der ersten Lebensstunden. Die Encephalopathie drohe bei einem Spiegelanstieg über 20 mg % Bilirubin. Ein Hämoglobingehalt unter 16 g %, weniger als 4,5 Millionen Erythrozyten, ein die Leukozytenzahl übersteigender Erythroblastenwert wie auch mehr als 80 % Reticulozyten seien als zusätzliche Grenzwerte zu beurteilen. SINIOS (300) fordert eine immer engere Indikationsstellung zur A.T.. Auch bei einer ABO-Sensibilisierung sei kein abwartendes Verhalten geboten. Jeder Bilirubinanstieg über 20 mg %, sei es bei einem rechtzeitig oder bei einem spät eingewiesenen Kind, verpflichte zur A.T.. FANCONI (11) beurteilt ein Serumbilirubin von 16 mg % als relative, über 20 mg % in den ersten vier Tagen als absolute Indikation, gleich welcher Genese der Ikterus sei. Gleiches gelte bei Frühgeborenen.

Demgegenüber sprechen sich BROWN, ZUELZER und ROBINSON (42) gegen einen kritischen Grenzwert des Bilirubinspiegels aus. Das extravaskuläre Bilirubin-Reservoir müssen diesem keineswegs entsprechen, was durch das Vorkommen von Kernikterus auch bei niedrigen Serumbilirubinwerten bewiesen werde.

Eine serologische Indikation zur A.T. sieht FISCHER (96) jetzt auch bei einem ABO-bedingten M.h.n. gegeben, wenn der von ihm entwickelte AB-Gamma-Test positiv ist und ein kindlicher Konglutinationstiter von 1000 oder höher nachgewiesen wird. BOREAU und DAVID (37) sowie PIGEAUD und GABRIEL (254) erachten die A.T. bei ABO-Immunisierung nur in schweren Fällen für nötig. Man solle nicht eingreifen, solange kein intensiver Ikterus in den ersten zwei Tagen auftrete oder der Bilirubinspiegel bis zum 5. Tag nicht die Grenze von 20 mg % erreiche.

Unter den Gegenindikationen zur A.T. heben ARNOLD, WITEBSKY und SELKIRK (9) die moribunden Fälle hervor, z.B. Kinder mit extremer Dyspnoe bei

Atelektase oder obstruktiven Läsionen. Dagegen könne die A.T. bei Dyspnoe nach Herzversagen sogar lebensrettend sein. DAMEROW (67) lehnt eine A.T. als eine zu große Belastung bei Neugeborenen mit Kollapsneigung ab, so bei Vorliegen einer Placenta praevia, eines Hydrops universalis oder einer Schnittenbindung. Es seien dann kleine tägliche Blutübertragungen angezeigt. WOHLMUTH und KISS (350) halten die A.T. für kontraindiziert bei Kindern mit pathologischen Zuständen wie Hirnblutung, Pneumonie, angeborenem Vitium und Endwicklungsanomalien. Ebenso zählen BICKEL und LINNEWEH (25) schwere asphyktische Anfälle, massive geburtstraumatische Hirnblutungen und ausgedehnte Aspirationspneumonien zu den Gegenindikationen. Von fraglichem Wert sei die A.T. bei bereits manifesten Zeichen eines Kernikterus.

Über Wert und Risiko der A.T. bei frühgeborenen M.h.n.-Kindern gehen die Meinungen auseinander. FALK (89) und BOREAU und DAVID (37) haben zur A.T. beim Icterus gravis Frühgeborener große Vorbehalte und halten sie für ungünstig im Sinne zusätzlicher Belastung. SCHOEN und KING (287) wie auch KUNDRATITZ und GROSS (199) dagegen sehen in der kindlichen Größe keinen Hinderungsgrund. Sie berichten von erfolgreicher A.T. auch bei extrem kleinen Frühgeborenen, machen aber ein Serumbilirubin über 20 mg % zur Voraussetzung und verwenden kleinere Blutvolumina.

Schon DIAMOND, ALLEN und THOMAS (75) sowie WIENER, WEXLER und BRANCATO (343) berichten von erfolgreicher wiederholter A.T. in ernsten Fällen. LATHE (204), ZEISEL und FARRENKOPF (358), FORFAR et al. (99), HEMPEL und BREIDENBACH (133), KEUTH (178) und KUNDRATITZ und GROSS (199) verweisen auf den Wiederanstieg des Bilirubinspiegels nach der ersten A.T. als Kriterium für eine zweite. Es gelte in jedem Fall, die Bilirubinkonzentration unter 20 mg % zu halten, um bleibende Hirn- und Leberschäden zu vermeiden. So berichten DORTMANN, KÜSTER und SAUERBREI (80,200), daß zur Erreichung dieses Zieles nach eigener Erfahrung jedes 3. bis 4. erythroblastotische Kind mehr als eine A.T., jedes 5. Kind zwei bis drei Austauschtransfusionen von je 700 bis 800 ccm erfordere. Auch HOLMER (316) hält wiederholte, massive Austauschtransfusionen für so wertvoll, daß er bei einem Bilirubinspiegel über 18 mg %, väterlicher Homozygotie, positivem Coombs-Test und belasteter Anamnese notfalls 4 bis 5 Austauschtransfusionen durchführte. Auf Grund seiner Untersuchung der Leberschädigung beim M.h.n. fordert ESSIGKE (87) die A.T. auch in leichten klinischen Fällen und häufiger als bisher eine zweite A.T. bei schwer erkrankten Kindern. BROWN, ZUELZER und ROBINSON (42) sehen in der von ihnen angegebenen Berechnung der erreichten Bilirubinausschwemmung eine wertvolle Beurteilungsmöglichkeit des Effektes der ersten A.T. und damit eine verbesserte Indikationsgrundlage zu einer zweiten. WALKER (328) hält eine zweite A.T. umso eher für angezeigt, wenn gleich sie nicht vorauszusagen sei, je schwerer die anfängliche Erkrankung ist, je später die erste A.T. vollzogen und je weniger Blut dabei gegeben wurde. Wichtiger als diese Gründe sei ein geringes Geburtsgewicht. Der Autor sah sich in 10 % seiner Fälle zu einer wiederholten A.T. veranlaßt.

2) Methoden der Austauschtransfusion

DIAMOND (74) beschrieb die A.T. über die Vena umbilicalis, die direkte Nabelvenenmethode. Eine chirurgische, indirekte Variante dieser Methode erdachte PINKUS (255), der bei Katheterisierungsschwierigkeiten supraumbilical die Vene operativ freilegte. WIENER und WEXLER (341, 342) entwickelten das arterio-venöse Verfahren der A.T. unter Benutzung der vena saphena und der arteria radialis. TEXTER und KAUMP (317) empfahlen die von ihnen entwickelte Methode einer Bluttransfusion mit Einführung einer Turkel-Nadel (TURKEL und BETHELL, 322) direkt in das Knochenmark von Femur oder Tibia als gefahr- und komplikationslos auch für die Behandlung von M.h.n.-Kindern. SALING (274) katheterisierte erstmalig die Neugeborenen-aorta, indem er sofort post partum je einen Katheter 20 bis 22 cm tief in beide Nabelarterien einschob. Ergab sich danach serologisch die Notwendigkeit einer A.T., so erfolgte diese als zeitlich regulierbare Tropfinfusion. Als Nachteil seiner Zwei-Katheter-Aortenmethode gibt der Autor an, daß sie nur unmittelbar nach der Geburt anwendbar ist, da sich die arteriae umbilicales 2 bis 5 Minuten post partum kontrahieren. Dieses Verfahren sei jedoch bisherigen Methoden überlegen, da es eine A.T. ohne Volumen- oder Druckänderung im kindlichen Kreislauf ermögliche, keine Apparaturen erfordere und die Katheterisierung durch das gutführende, enge Arterienkaliber einfach und gefahrlos erfolge.

Die Mehrheit der Autoren (BOGGS, 32, KÄSER, 199, BICKEL und LINNEWEH, 25, HEMPEL, 132, u.a.) sieht die transumbilicale A.T. als schonendstes und in den meisten Fällen gangbares Verfahren an. O'NEILL und GORDON (242) machen den Vorschlag einer bewußt langsamen A.T. als transumbilicale Tropfinfusion. Sie gestatte die zuverlässige Kontrolle des Venendruckes, bei dessen Anstieg dann eine zusätzliche Venensektion zu erwägen sei. KINTZEL (181) warnt zum einen vor nachfolgenden Durchblutungsstörungen der Hände bei der arterio-venösen Methode, zum anderen vor Verwendung des geschlossenen Systems, wie es z.B. das Dreiwegegerät nach BRAUN darstelle. Das offene System, d.h. ein einfacher Spritzenwechsel, sei zu bevorzugen, da das geschlossene System die Gefahren der Luftembolie und Blutgerinnung berge und zudem durch das Restblut des Schlauches den Gesamtaustausch erniedrige. Auch KALOUD (166) bevorzugt das offene System wegen seines kleinen toten Raumes, der minimalen Thrombosegefahr und der Möglichkeit, eine Venenwandaspiration durch den Katheter sofort zu bemerken. Dagegen verwenden KREBS und HAUPT (194) seit Jahren erfolgreich das geschlossene System mit einer Rotandraspritze, und es war ihnen hiermit in fast ausschließlich allen Fällen der transumbilicale Weg möglich. Auch bei SINIOS (11) bewährte sich das geschlossene System besser. Schon GASSER (104) modifizierte die Diamond-Methode, indem er statt des Dreiwegehahnes Katheter, Nadel und zwei Spritzen verwandte. So glaubte er die in der Apparatur zurückbleibende Blutmenge auf ein Minimum beschränken zu können und die Koagulationsgefahr zu verringern. SCHÄFER und MÜLLER (275) änderten das Braun'sche Bluttransfusions-

gerät speziell für die M.h.n.-A.T. ab, indem sie durch eine zusätzliche Bohrung den Abfluß des kindlichen Blutes ermöglichten. Auch THOMAS (320) berichtet von besten Erfahrungen mit dem 4-Wege-System über die Nabelvene, das über einen doppelläufigen Katheter eine kontinuierliche Infusion des Spenderblutes bei gleichzeitiger kindlicher Blutentnahme gestatte.

Da die physiologische Thrombosierung der Nabelvene nach 24 bis 36 Stunden und die damit verbundene Emboliegefahr der transumbilicalen Austauschfähigkeit Grenzen setze, wählen DAMEROW (67) und HEMPEL und BREIDENBACH (131) nach Ablauf dieser Zeit die arterio-venöse Methode. KONRAD und RODECK (190) versuchten bei einer Nabelvenenthrombosierung erfolgreich eine A.T. über die vena jugularis interna, indem sie einen Katheter 8 bis 10 cm tief in die Jugularvene, vermutlich bis in die vena cava cranialis oder den rechten Vorhof, einführen. Sei auch die transumbilicale Methode das schonendere Verfahren, so empfehlen sich bei Gefäßanomalie oder -verschuß der Nabelvene die vena jugularis. SCHWEIER (291) sowie FORFAR et al. (99) bevorzugen bei Unbrauchbarkeit der Nabelvene die vena saphena. KUNDRATITZ und GROSS (199), zunächst stets die vena saphena benutzend, was aber zu Thrombosierungen, Schwellungen, langen Heilungsprozessen und wenig schönen Narben führte, nehmen seit Jahren die A.T. nunmehr über die Nabelvene vor, die sie bis zum 8. Lebenstag durchgängig fanden. FISCHER und OSTER (97) beschreiben ein eigenes Vorgehen, das die transumbilicale A.T. auch nach dem zweiten, ja bis zum zehnten Tag ohne operativen Eingriff ermöglicht. Damit gelang es ihnen, einen Nabelvenenkatheter auch nach völliger Mumifikation oder nach Abfallen des Nabelschnurrestes noch einzuschieben. JOUVENCEAUX et al. (164) halten die Pinkus-Methode für überflüssig, da sie nur 1 bis 2 cm zusätzlich freilege, das wirkliche Hindernis jedoch oftmals weiter entfernt sei.

3) Volumen und Beschaffenheit des Spenderblutes

Die Erfahrungen der meisten Autoren, bestätigt u.a. von BOREAU und DAVID (37), BROWN, ZUELZER und ROBINSON (42), KINTZEL (181) und MARTIUS (316), beweisen, daß nur die große A.T. mit vollem Ersatz des kindlichen Blutes wirkliche Erfolge zeitigt. Das Volumen an Spenderblut, das optimale Wirkung verspricht, variiert bei den einzelnen Autoren, liegt aber etwa bei 800 ccm. So empfehlen BOGGS (32) 500 bis 1000 ccm HOLLÄNDER (145) 600 bis 800 ccm, KAYSER (169) sowie KÜSTER und DORTMANN (200) 700 bis 800 ccm, GASSER (105) 700 bis 1000 ccm, BICKENBACH (316) und PROBST (316, 264) 800 bis 1000 ccm und PIGEAUD und GABRIEL (254) sogar 1000 bis 1200 ccm. Andere Autoren berechnen das Volumen nach dem Körpergewicht des Kindes. Im englischen Schrifttum ergibt sich daraus bei FORFAR et al. (99) 80 bis 90 ml/lb Körpergewicht und 0,8 ml/lb pro Minute, bei DAVIES et al. (70) 80 bis 100 ml/lb Körpergewicht in einmaliger A.T. oder 60 ml/lb zweimal innerhalb von 36 Stunden. BICKEL und LINNEWEH (25) halten 180 ml/kg Körpergewicht für ausreichend. POLACEK (11)

stellte in eigenen Untersuchungen fest, daß nach der A.T. ein Übertritt von Bilirubin aus dem Gewebe in das Blut den Bilirubinspiegel unvermeidbar wieder erhöhe. Somit seien große Blutmengen zur A.T. zwecklos, 160 bis 170 ml/kg Körpergewicht genügen zur Ausschwemmung des Serumbilirubins. Demgegenüber betonen SCHÄFER (11) und FISCHER (11) die Gefahr der Nachanämisierung bei nur 170 bis 200 ccm/kg Körpergewicht. HEMPEL und BREIDENBACH (131) empfehlen als Blutvolumen 20 % des kindlichen Körpergewichtes, was der doppelten Menge des kindlichen Blutes entspricht und 95 % der kindlichen Erythrozyten entfernt. Bei schwer geschädigten Kindern sei 30 % des Körpergewichtes als Volumen geboten. Immer aber solle man die A.T. mit 20 bis 25 ml Überschuß an Spenderblut beenden. Um den jeweiligen Stand der A.T. errechnen zu können, entwickelte HOLLÄNDER (145) folgende Formel:

$$C_n = 1 - \frac{V_c}{(V_c + V_s)}^n, \text{ wobei}$$

C_n die Konzentration des zugeführten Blutes nach Injektion und Aspiration in n -Zeit, V_c das zirkulierende Blutvolumen des Feten (= 1/10 des Körpergewichtes) und V_s das Spritzenvolumen ist.

Da es das Ziel der A.T. ist, durch Blutgruppenunverträglichkeit geschädigte Erythrozyten des kindlichen Kreislaufes durch gesunde, funktionstüchtige rote Blutkörperchen zu ersetzen, können Blutgruppe und -faktoren des Spenders nicht gleichgültig sein. Bei einer Rh-Inkompatibilität bewährt sich nach KUNDRATITZ und GROSS (199) und PIGEAUD und GABRIEL (254) rh-negatives, gruppengleiches Blut. Schwieriger ist die Wahl bei der ABO-Immunisierung. BERNDT und FELDMANN (20) stellten differenzierte Regeln für den durch Anti-A hervorgerufenen M.h.n. auf. Ist die Mutter O oder B, soll das Spenderblut A₂ sein, da A₂ stets das schwächere Antigen gegenüber A₁ sei. Ist die Mutter A₁ und das Kind A₂, verwende man A₁-Blut, da im kindlichen Kreislauf noch α₂ zirkulieren kann. Diese Autoren wie auch BALLOWITZ (12) warnen vor O-Blut bei der ABO-bedingten Erythroblastose. BALLOWITZ empfiehlt gereinigte A- oder B-Substanz oder ein aus AB-Plasma mit O-Erythrozyten kombiniertes Blut. Letzteres befürworten auch KUNDRATITZ und GROSS (199), MOSLER (235), WOLF (353) und HEMPEL und BREIDENBACH (133). Während WOLF (353) jedoch als zweite Möglichkeit Vollblut der kindlichen Blutgruppe angibt, raten HEMPEL und BREIDENBACH (133) zu O-Blut mit niedrigem α- oder β-Titer und KUNDRATITZ und GROSS (199) zu O-Blut, das pro 500 ccm mit 10 ccm AB-Substanz versetzt ist. FISCHER (96) hält eine Warnung vor O-Blut für überflüssig, wenn dieses auf α- und β-Lysine untersucht werde. Ist die Mutter O und das Kind A, nimmt der Autor A₂-Blut; ist die Mutter O und das Kind B, lysinfreies O-Blut. Für die Rh-ABO-Mischsensibilisierung empfiehlt SCHEL-LONG (284) rh-negatives, isohämolysinfreies O-Blut oder eine Aufschwemmung von O-Erythrozyten in verträglichem Plasma. SISSON, LORRAINE und TELEK (301) vergleichen allgemein die Wirksamkeit von Vollblut und sedimentierten Erythrozyten im Hinblick auf eine Anämietherapie. Sie erkannten, daß die Anwendung sedimentierter Blutkörperchen nicht wie die Transfusion von Vollblut zu einem Defi-

zeit von Erythrozyten und Hämoglobingehalt führt. Weiterhin stellten sie die Ergebnisse von 47 M.h.n.-Kindern einander gegenüber, davon 23 Vollblut und 24 sedimentierte Erythrozyten übertragen erhalten hatten. Es war überraschend, daß nach einer A.T. mit sedimentierten roten Blutkörperchen der Bilirubinanstieg wesentlich langsamer und weniger hoch erfolgte.

Bei der Dauer einer A.T. läßt sich eine Thrombosierung der Gefäße oder Katheter nicht ohne weiteres vermeiden. So verwandten schon WIENER, WEXLER und GRUNDFAST (341,344) Heparin zur Koagulationsverhinderung, ohne an ihren Fällen die Befürchtungen anderer Autoren bestätigt zu finden, daß nach Heparin Blutungsneigung bestehe. KEUTH (178) und SINIOS (11) empfehlen Heparin zur Vermeidung von Citratschäden. GUIMBRETIERE et al. (116) entwickelten eine A.T.-Technik mit Heparin als alleinigem Antikoagulantium. Sie erlebten mit dieser Methode bei keiner von 40 A.T. mehr Thrombenbildung, Hämorrhagien oder andere Zwischenfälle, die früher häufig auf Gefäßanomalien zurückgeführt wurden. Sie setzen dem Spenderblut ein mg Heparin pro 40 ccm Blut zu, verwenden aber nie mehr als 25 mg Heparin bei einer A.T. von durchschnittlich 700 bis 750 ccm. Zur Bannung der Hämorrhagiegefahr wird am Ende der A.T. das zirkulierende Heparin mit Protaminsulfat neutralisiert, wobei erst eine etwa dreifache Menge von Protaminsulfat zur Neutralisierung ausreicht. Gegen eine Heparinisierung sprechen sich HEMPEL und BREIDENBACH (133) wegen der anschließenden Blutungsneigung aus und befürworten ausschließlich Frischblut mit Zusatz von Natriumcitrat. Die Calciumverarmung des Serums infolge der Citratbindung gleichen sie durch Zusatz von 1 ml 10%iger Ca-Lösung auf 100 ml Citratblut aus. KEUTH (178) dagegen hält diese übliche Dosierung für weit zu niedrig und machte eigene günstige Erfahrungen mit 5 ccm Ca pro 100 ccm Blut oder besser 2,5 ccm Ca pro 50 ccm Blut. Auch HOLLÄNDER (145) und PIGEAUD und GABRIEL (254) empfehlen Ca-Zusatz bei der A.T.. FISCHER (96) verwendet überhaupt ausschließlich Vetren- statt Citratblut.

4) Zeitpunkt und Dauer der Austauschtransfusion

Wie weitgehend der Erfolg der A.T. von ihrer frühzeitigen Durchführung und ihrem Beginn nach Möglichkeit schon in der symptomarmen Latenzzeit abhängt, betonen u.a. BOGGS (32), BOREAU und DAVID (37), NEVINNY-STICKEL (244), PROBST (264), BICKENBACH (316), SCHEFFLER (282), DORTMANN, KÜSTER und SAUERBREI (80) und SCHELLONG (283). WALKER (328) hält eine A.T. innerhalb der ersten neun Stunden für ausreichend, bei nichtikterischen Kindern mit einem Hämoglobingehalt über 13 mg bis zu 15 Stunden nach der Geburt. Für die 20 % bis 37 % aller betroffenen Kinder aber, die nach KREBS und HAUPT (194) auch heute noch zu spät eingewiesen werden und einen Spätaustausch erfordern, bestehen zu den geminderten Erfolgserwartungen auch methodische Schwierigkeiten. Zwar ist es das Bestreben, die ohnehin schwer geschädigten Kinder möglichst schonend, d.h. transumbilical zu therapieren. FISCHER und OSTER (97) konnten mit ihrem Verfahren bis zum 10.Tag erfolgreich über die Nabelvene austauschen. Auch HEMPEL (132) machte noch nach 36 Stunden gute Erfahrungen mit der vena umbilicalis. Wird jedoch ein Abbruch der

A.T. aus Obstruktionsgründen nötig, empfiehlt er, die Vena saphena über die vena iliaca bis zur unteren Hohlvene zu katheterisieren. Nach operativer Freilegung der Armgefäße erlebte er in einem eigenen Fall deren spätere Verödung mit Mumifikation aller fünf Finger. DAMEROW (67) und KREBS und HAUPT (194) vermochten bei dem Spätaustausch auch die Methode nach PINKUS (255) erfolgreich und ohne Embolie anzuwenden.

BROWN, ZUELZER und ROBINSON (42) weisen auf das während der A.T. in das Blut nachströmende extravaskuläre Bilirubin hin. Somit erziele nur eine langsame A.T. mit einer größeren Blutmenge, als zum Austausch der Erythrozyten genüge, einen optimalen Effekt. Auch FORFAR et al. (99), JOUVENCEAUX et al. (164) und KEUTH (178) mahnen zur Einhaltung der optimalen Dauer der A.T., die BICKEL und LINNEWEH (25) mit 2 bis 2 1/2 Stunden angeben.

5) Wirkung und Ergebnisse der Austauschtransfusion

Nach OCKLITZ und SCHMIDT (246) bestehen die Wirkungsmöglichkeiten der A.T. in der Entfernung von Antigenen und Antikörpern als schädlichen Stoffen aus dem Blut, in der Substitution eines insuffizienten Organes, hier also in der Ersetzung kranken Blutes durch gesundes, und in der Zufuhr von Wirksubstanzen mit dem Spenderblut, hier von Erythrozyten, die die körpereigene Produktion über Wochen hemmen, und von Plasma mit vielleicht histaminentgiftender Wirkung. SEELEMANN (297) bestätigte experimentell die guten Ergebnisse der A.T. durch Prüfung der Überlebenszeit transfundierter Erythrozyten. Danach werden im Kreislauf eines M.h.n.-Kindes normale rh-negative rote Blutkörperchen nicht schneller als normal hämolysiert gegenüber einem beschleunigten Abbau körpereigener Rh-positiver Erythrozyten. Letztere wurden auch nach ihrer Übertragung auf einen gesunden Organismus rasch zerstört. Auch für WASHINGTON (336) sind die entscheidenden Auswirkungen der A.T. die Entfernung sensibilisierter Erythrozyten, die Besserung der Anämie und die Vermehrung des Blutvolumens. JOUVENCEAUX et al. (164) schätzen die A.T. vor allem wegen ihres bilirubinsenkenden Effektes, solange es noch kein physiologischeres Mittel zur Stimulation der Leber, ihrer Enzymtätigkeit und der durch sie erfolgenden Bilirubineliminierung gibt. LECHNER (11) verglich die Encephalogramme erythroblastotischer Neugeborener ohne eine A.T. mit solchen von ausgetauschten M.h.n.-Kindern. Alle Kinder der ersten Gruppe, die auch klinische Ausfallserscheinungen aufwiesen, zeigten pathologische encephalographische Veränderungen. Aber auch nur 50 % der Kinder dieser Gruppe ohne klinische Ausfallserscheinungen zeigten ein normales Encephalogramm gegenüber zwei Dritteln der Kinder nach einer A.T..

Daß die A.T. jedoch auch unerwünschte Folgen nach sich ziehen kann, zeigen andere Befunde. So fand ROSENBLATT (268) zu Beginn der A.T.-Aera bei der Obduktion dreier M.h.n.-Kinder nach einer A.T. massive Lebernekrosen und fokale Nekrosen der Nebennieren. Der Autor führte diese Veränderungen sowohl auf den M.h.n. selbst als auf Citratschäden durch das Spenderblut und auf eine zu grobe Transfusionsgeschwindigkeit zurück. DIETEL und DIETEL (76) prüften während

der A.T. die Labilitätsreaktionen des kindlichen Serumweißes. Während sich bei den Kindern selbst zunächst keine krankhaften Labilitätsproben ergaben, glichen sich ihre Reaktionen jedoch nach Austausch von 60 bis 70 % des kindlichen Blutes an die leicht pathologischen Veränderungen des Spenderserums an. Quantitativ jedoch erfolgte keine so weitgehende Annäherung an das Spendereiweiß. CAMPBELL (46) verglich den Spiegel des Plasmapotassiums vor und nach der A.T. und stellte bei einigen Kindern nach der A.T. ein toxisches Niveau fest, ohne daß die Höhe des kindlichen Kaliums mit der der Blutkonserven in direktem Zusammenhang zu stehen schien. Der Autor sieht in der toxischen Wirkung des Kaliums eine wenn auch unbewiesene potentielle Todesursache. Nach STRACKE (314) und SOEKEN (302,303) ist der Wert der A.T. quo ad vitam zwar unbestritten, quo ad sanationem insofern fraglich, als die Schädigung des Gehirns schon intrauterin zu entstehen scheine.

Ein sehr erwünschter Effekt der A.T. bleibt die Beeinflussung der indirekten Bilirubinkurve. Zwar ist nach POLACEK (11) und BROWN, ZUELZER und ROBINSO (42) die Spiegelsenkung vorübergehend und wird von dem aus dem Gewebe nachströmenden Bilirubin bald ausgeglichen. Jedoch wird eine weitere abnorme Bilirubinbildung verhindert und nach LATHE (204) ein Sturz des Plasmabilirubins von 30 bis 50 % erreicht. Auch FORFAR et al. (99) beobachteten an 37 M.h.n.-Kindern einen durchschnittlichen Bilirubinspiegel von 25 mg % vor der A.T. gegenüber nur 11,2 % nachher. WALKER (328) erreichte mit der A.T. bei 70 % der Kinder eine Senkung des Bilirubingehaltes auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes.

Die schwankende Mortalität des M.h.n. und ihre Abhängigkeit von der A.T. wird in charakteristischer Weise aus einer Kurve ersichtlich, die WALKER und MOLISON (329) aufstellten. Es handelt sich hierbei um die Bevölkerung von England und Wales in den Jahren 1935 bis 1955.

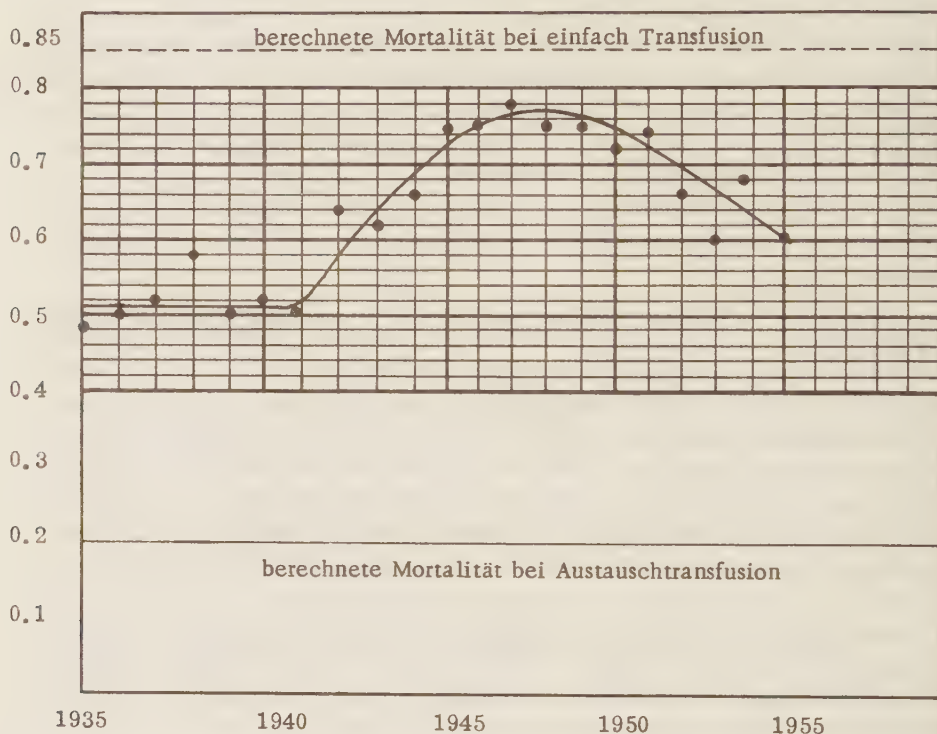
Zur Erläuterung der Kurve:

Die Autoren setzen als gegeben voraus, daß jedes 200. Neugeborene vom M.h.n. betroffen ist und 15 % der befallenen Kinder Totgeburten sind. Sie berechnen die zu erwartende Mortalität bei einfachen Transfusionen als etwa 0,85 %, bei der A.T. als etwa 0,2 %. Aus der zwischen diesen Kalkulationsgrößen verlaufenden tatsächlichen Kurve wird ersichtlich, daß: von 1935 bis 1941 die Mortalität gering erscheinen muß, da es noch keine Testmöglichkeit zur Erkennung des M.h.n. gab und somit nur wenige Fälle diagnostiziert wurden;

seit 1942, dem Zeitpunkt der Entdeckung des Rh-Faktors, die Mortalität entsprechend der zunehmenden Diagnostizierung von M.h.n.-Erkrankungen ansteigen mußte, da noch keine suffiziente Therapie betrieben wurde;

seit 1947 eine allmähliche Senkung der Mortalität erreicht wurde, da DIAMOND im englischen Schrifttum die A.T. beschrieben hatte, die jedoch nur zögernd die einfachen Transfusionen verdrängte. Dennoch beträgt sie noch das Dreifache der erwarteten Todesquote. Die Autoren führen dieses sowohl auf die Unfähigkeit zurück,

den M.h.n. pränatal vorauszusagen oder ihn sofort nach der Geburt zu diagnostizieren als auch auf den noch heute bestehenden Mangel an adäquaten Austauschtransfusionen.



M.h.n.-Mortalität von 1935 bis 1955 in England und Wales.

Diese Faktoren machen es verständlich, daß die Mortalitätsangaben der verschiedenen Kliniken sehr differieren. Dabei sind nach COPELAND, VORYS und ULLERY (52) die Erkrankungs- wie die Todesfallquoten nach der A.T. den Rh- und den ABO-Inkompatibilitäten gleich. SCHAUMKELL (278) führt aus, daß der M.h.n. heute mit 0,6 bis 0,8 % und mehr an der gesamten perinatalen Mortalität und mit 1,5 bis 3 % an der Morbidität beteiligt ist. WALKER und MURRAY (330) konnten durch Klinikentbindung und A.T. die Todesfälle unter den lebend geborenen M.h.n.-Kindern auf 2 % reduzieren. KÖLBL (189) und SCHEFFLER (280) geben für die frühe A.T. eine Mortalität von 5,4 % an. Nach HEMPEL (132) wurde seit der Entdeckung des Rh-Faktors eine Letalitätssenkung von 80 auf 5 bis 10 % erreicht. Er selbst verzeichnete mit der transumbilicalen A.T. eine Mortalität von 5,9 %. BOGGS (32) führt eine Todesquote von 3 % an bei M.h.n.-Kindern, die in den ersten zwölf Stunden untersucht werden konnten, gegenüber 12 % bei später eingewiesenen Neugeborenen. Während der A.T. selbst und bis zu 2 Stunden nach ihrer

Durchführung ergab sich eine Mortalität von 1,4 %. Nach BICKEL und LINNEWEH (25) sterben 50 % aller Frühgeborenen ohne A.T. mit autopsisch nachgewiesenem Kernikterus. JOUVENCEAUX et al. (164) führen ihre guten Ergebnisse auf die A.T. und eine systematisch, wenn auch vorsichtig geübte frühzeitige Entbindung zurück. So konnten sie die vollständigen Ausheilungen Rh-bedingter Erythroblastosen von 66 % vor 1954 auf 88 % seit 1954 steigern, darunter 82 % restloser Heilung bei Kindern mit belasteter mütterlicher Anamnese. Nach HOLLÄNDER (145) senkte sich die Mortalität des M.h.n. von 70 % auf 20 %. WIENER, WEXLER und BRANCATO (343) verglichen die Ergebnisse von Kindern nach einer A.T. mit denen, die nicht oder nur mit einfachen Transfusionen behandelt wurden. War der mütterliche Antikörpertiter 1 : 8 oder weniger, so unterschied sich die Mortalität beider Gruppen nicht wesentlich. Bei höherem Antikörpertiter jedoch ergab sich ein Verhältnis der Todesquoten von 15,5 % zu 46,4 %. NEVINNY-STICKEL (244) schließlich ersieht aus seinen eigenen M.h.n.-Fällen in zwei Zeitabschnitten eine von 20 % auf 70 % verbesserte Heilungsaussicht.

6) Komplikationen der Austauschtransfusion

Vorwiegende Gefahren der A.T. sind nach KÖBL (189), PATZER und STECH (251), WALKER und NELIGAN (333) und HEMPEL (132) akutes Herz- und Kreislaufversagen, Luftembolie, Sepsis, Citratschäden mit Calciummangel und tetanischen Krämpfen und die Übertragung inkompatiblen Blutes. Als weitere Komplikationen können Milzruptur, Pfortaderthrombose, Nabelvenenperforation, Ödeme in Gehirn, Herz und Lunge als kindliche Schockreaktion und seltener eine Übertragung von Lues oder Hepatitis vorkommen. Nach HEMPEL (132) ist die Kreislaufüberlastung durch langsames Spritzen, eine exakte Buchführung des gegebenen Blutes und eine ständige Venendruckkontrolle zu vermeiden. Der Hyperkaliämie mit tetanischer Übererregbarkeit als Citratschaden sei durch Ca-Gaben und grundsätzliche Verwendung nur frischen Spenderblutes statt Konserven vorzubeugen.

FARQUHAR und SMITH (91) untersuchten eingehend die durch die A.T. verursachten Störungen des Elektrolythaushaltes. Sie fanden als beträchtliche Veränderungen ein ansteigendes Citrat- wie Kaliumniveau, während das ionisierte Calcium ohne Bezug zum Gesamt-Calciumtiter abfiel. Die Autoren zeigen, daß sie das Absinken des Calciums durch Calciuminjektionen weder zu verhindern noch auszugleichen vermochten. Auch WASHINGTON (336) und KEUTH (178) sehen in den Elektrolytverschiebungen durch die A.T. mit einer Calciumverminderung und einer Kaliumerhöhung eine Gefahr ernsthafter Zwischenfälle. KUNDRATITZ und GROSS (199) raten, bei Verschlechterung von Atmung oder Kreislauf während der A.T. serologisch und elektrokardiographisch den Nachweis einer Hypocalcämie und einer Hyperkaliämie zu führen.

Als fernere Komplikationen nach der A.T. beobachten FORFAR et al. (99) Anämien, HEMPEL und BREIDENBACH (133) die Verödung von Armgefäßen nach Anwendung der arterio-venösen Methode und KINTZEL (181) in 15 % aller Fälle

allergische Hautreaktionen wie Urticaria, exsudative Diathese und Ekzem. FISCHER und OSTER (97) empfehlen, vor der A.T. den Magen abzusaugen, da bei dem auf dem Rücken liegenden Säugling ein Reflux aus dem Magen in die Mundhöhle zur Aspiration führen könne. MARTING, WAGONER und WILSON (222) beobachteten, daß die Übertragung angewärmten Blutes den kindlichen Zustand während der Prozedur bessert. Auch PIGEAUD und GABRIEL (254) empfehlen vorgewärmtes Blut. Während ALLEN und DIAMOND (2) und HOLLÄNDER (145) weibliches Spenderblut aus der Erfahrung bevorzugen, zweifelt GASSER (105) einen möglichen Vorteil an und verwendet fast ausschließlich männliches Spenderblut mit gutem Erfolg.

B DIE ANWENDUNG VON PERISTON N

Periston-N-Infusionen während der Gravidität haben sich nach MARTIUS (223, 224) zur Prophylaxe des M.h.n. nicht bewährt. Eine zusätzliche Behandlung des erythroblastotischen Kindes mit Periston N aber dient der schnelleren Eliminierung des Bilirubins wie der Antikörper durch das Kollidon. MARTIUS und PREDIGER (226) beschreiben die dreifache Wirkung des Periston N als eine Serumwäsche, eine Gewebs- bzw. Zellsanierung und einen Umleitungseffekt. Das besagt, daß Stoffe aus dem Blutserum, dem Gewebe und den Zellen durch Koppelung an das Periston N nierenfähig und dann statt über die Leber durch die Nieren ausgeschieden werden. Beim M.h.n. erfolge somit eine beschleunigte Bilirubinausscheidung, eine Veränderung von Wirkung und Menge der Antikörper und daraufhin eine geringere Anaemisierung. Die Autoren empfehlen, je nach Gewicht und Zustand des Kindes, durchschnittlich etwa 10 - 15 ccm pro kg Körpergewicht 1 bis 2 mal täglich langsam intravenös zu injizieren. Bei hydropischen Kindern soll die Menge kleiner gehalten werden, damit es bei der bestehenden erhöhten Permeabilität des Gewebes nicht zu zusätzlicher Oedembildung komme. Von 15 so therapierten Neugeborenen, darunter 12 mit gleichzeitiger A.T., starb nur ein Kind am Hydrops. Nach Einsetzen der Behandlung trat kein Kernicterus mehr ein und es fiel ein schneller Rückgang des Icterus auf.

JOPPICH (11) glaubt nach seinen eigenen Untersuchungen an Harn und Stuhl zwar nicht, daß das Periston N eine erhöhte Bilirubinausscheidung anrege. Dennoch erzielte auch er gute Ergebnisse mit Periston N und Cortison bei Icterus gravis-Fällen jeglicher Genese. DAMEROW (67) sieht im Periston N eine positive Therapiemöglichkeit für nicht austauschfähige M.h.n.-Kinder gegeben. Er verzichtet jedoch bewußt angesichts der guten Erfolge der A.T. auf deren Ersatz durch das Periston. Auch BALLOWITZ und FLEISCHHAUER (13) lehnen auf Grund ihrer Nachuntersuchungen eine Behandlung nur mit Periston und Cortison ab. KINTZEL (181) gibt Peristoninfusionen, wenn nicht die Anaemie, sondern eine Bilirubinaemie das Krankheitsbild beherrscht. Nach KELLNER und STOERMER (173) bewährte sich das Periston N kombiniert mit Decortin als Zusatztherapie bei drohendem Kernicterus. Klinische Kernicterussymptome traten kaum mehr

auf. Bildeten sie sich doch einmal heraus, so verschwanden sie unter dieser Behandlung nach ein bis zwei Tagen. Zwei Einzelfälle scheinen den Autoren dadurch bemerkenswert, daß sie bei ihnen mit 17 mg % bzw. 40 mg % Serumbilirubingehalt eine Heilung ohne Spätschäden allein mit Periston N und Decortin erreichten. Auch HEMPEL und BREIDENBACH (133) berichten von guten Ergebnissen zusätzlicher Peristonanwendung zur Anregung der Diurese und Einschränkung der Permeabilität. Es bewährte sich ihnen eine intravenös gegebene Dosis von 2 mal täglich 15 ml pro kg Körpergewicht bei zusätzlichen, hohen Prednison Dosen von 1 bis 2 mg pro kg Körpergewicht täglich. KUNDRATITZ und GROSS (199) versetzten mit gutem Erfolg das Spenderblut zur A.T. mit Periston N. WOHLMUTH und KISS (350) sehen bei Frühgeborenen mit drohendem Kernikterus sogar eine reine Periston N-Behandlung indiziert, wenn ein bedenklicher Allgemeinzustand des Kindes eine A.T. kontraindiziert erscheinen läßt. So erzielten sie eine erfolgreiche Senkung des Bilirubins unter den kritischen Grenzwert, den sie mit 10 mg % bis höchstens 15 mg % für Frühgeborene angeben. Mit Rücksicht auf die Unreife der Kinder gaben sie 4 bis 6 Tage lang täglich 12 ccm Periston N pro kg Körpergewicht und erzielten eine Zustandsbesserung ohne weitere Komplikationen. LOEBER und WEINMANN (214) berichten über ihre Erfahrungen mit dem Dauertropfinfusionsgerät "Modell Schwabing". Sie konnten 9 am Icterus gravis erkrankte Kinder, die für eine A.T. zu spät eingewiesen wurden, mit vollem Erfolg mit Periston N im Dauertropf behandeln.

C MEDIKAMENTÖSE ZUSATZTHERAPIE

Die mannigfachen schädigenden oder zumindestens belastenden Einflüsse, denen das erythroblastotische Kind primär durch seine Sensibilisierung, sekundär oft durch den Eingriff einer A.T. ausgesetzt war, veranlassen häufig eine zusätzliche medikamentöse Behandlung.

Zur Minderung der kindlichen Blutungsneigung verabfolgen HOLLÄNDER (145) und PIGEAUD und GABRIEL (254) Vitamin K. HEMPEL und BREIDENBACH (133) Vitamin K₁ und zusätzlich ACC 76 intrafuniculär bei erhöhter Atemzahl durch Haut-, Schleimhaut- und Lungenblutungen. Letztere führen außerdem Sauerstoff nach je 200 ccm Blutzufuhr zu sowie in den ersten Tagen zur Verhütung von Schäden des Zentralnervensystems infolge intracranieller Blutungen. Auch SALING (274) stellte ein durchschnittliches Sauerstoffdefizit von 20 % nach der A.T. fest, das eine grundsätzliche Sauerstoffzufuhr während und manchmal für Stunden nach der A.T. rechtfertige. Der Autor erklärt sich den O₂-Mangel durch den Ersatz kindlicher Erythrozyten durch Spenderblutkörperchen, die eine geringere Affinität zum Sauerstoff haben. Die Lunge des Neugeborenen aber sei oberflächenrespiratorisch noch nicht zum Ausgleich fähig. Auch bestehe ein erhöhter O₂-Bedarf durch den infolge der A.T. gesteigerten kindlichen Stoffwechsel.

Aber schon DIAMOND, ALLEN und THOMAS (75) verwandten das Vitamin K, ohne von seinem Wert überzeugt zu sein. ASTERADOU-SAMARTZIS und LEIKIN

(10) untersuchten an 119 Frühgeborenen das Verhältnis zwischen Vitamin K- und K₁-Gaben und dem Bilirubinspiegel. Es ergab sich, daß große Dosen Vitamin K eine höhere Bilirubinkonzentration erzeugten, als sie eine Serie von Kontrollkindern aufwies. Intravenös verabreichtes Vitamin K₁ dagegen erhöhte den Bilirubinspiegel nicht, während bei oraler Verabreichung auch dieses eine Neigung zur Hyperbilirubinämie erkennen ließ. Ohne sich den Wirkungsmechanismus des Vitamins selbst erklären zu können, glauben die Untersucher, daß eine einmalige intravenöse Zufuhr des Vitamins vielleicht schneller zu Prothrombin umgesetzt wird und sich nicht bilirubinerhöhend auswirken kann. Orale Gaben dagegen seien immer über einen längeren Zeitraum von Einfluß. Auch WATERS (337) und WASHINGTON (336) warnen vor Vitamin K, das besonders in hohen Dosen die Kernikterusgefahr erhöhe.

Zur Vermeidung septischer Komplikationen nach der A.T. verordnen HOLLÄNDER (145) und PIGEAUD und GABRIEL (254) Penicillin, ZEISEL und FARRENKOPF (358) 4 bis 5 Tage täglich 200 000 E Depotpenicillin und 100 mg Streptomycin, BICKEL und LINNEWEH (25) 6 bis 8 Tage täglich Tetracyclin. HEMPEL und BREIDENBACH (132, 133) raten zum streng aseptischen Vorgehen bei der A.T. zur Vermeidung von Antibiotika. Sie selbst erlebten seit einigen Jahren ohne generelle antibiotische Versorgung der Neugeborenen keine septischen Zwischenfälle mehr. WASHINGTON (336) und WATERS (337) lehnen Penicillin- und Gantrisingaben ab, da auch sie die Gefahr drohenden Kernikterus erhöhten.

KINTZEL (181) glaubt, daß ACTH-Gaben neben der A.T. die pseudoplastische Anämie bei M.h.n. positiv beeinflussen. Antihistaminika überzeugen dagegen beim Kind nicht. DOERNER et al. (77) beobachteten einen Fall, wo eine Cortisonbehandlung zu spontanem Rückgang des kindlichen hämolytischen Prozesses führte. Auch KÖBL (189) verabreichte neben der A.T. Cortison in kleinen Mengen zur Verhütung des frühzeitigen Zerfalles der kindlichen Erythrozyten und somit zur Hemmung der regelmäßig auftretenden pseudoplastischen Anämie. BETKE und KELLER (22) erscheint eine Cortisontherapie allein bei ausgeprägtem Icterus gravis unzureichend. GASSER (105) sieht im Cortison, zumal ohne Antibiotikenschutz, eine Gefährdung des Kindes. KRIVIT (195) schließlich untersuchte die Wirkung von Steroiden auf die Überlebensdauer kindlicher Erythrozyten. Zunächst ergab eine Voruntersuchung einen definitiven Zusammenhang zwischen der Lebensdauer der kindlichen Blutkörperchen und dem Schweregrad der Krankheit. Cortison- und, getrennt, ACTH-Gaben vermochten jedoch die Überlebensdauer weder von Rh-positiven, noch von Rh-negativen Erythrozyten zu beeinflussen.

WIESENER (11) sieht zwar keinen therapeutischen Effekt von Prednison auf die Bilirubinämie, gibt es aber zur Besserung des Allgemeinzustandes. Da der A.T. ein leichter Eisenmangel folge, empfiehlt SCHÄFER (11), dem Kind ab der 6. oder 8. Lebenswoche für einige Zeit oral Eisen zu verabreichen. GUNTHER (120) führt aus, daß bei nicht unterbundener Nabelschnur bis zur Ausstossung der Placenta durch das Blut 0,8 % bis 4,7 % des Körpergewichtes auf das Kind übergehe. Da beim M.h.n. eine sofortige Abnabelung geboten ist, ist dieser Verlust an Flüssigkeitszufuhr, Eisen und Gewichtszunahme auszugleichen.

DANOFF, BOYER und HOLT (68) erprobten die orale und intravenöse Anwendung von Glukuronsäure zur Senkung des indirekten Bilirubins. Sie erreichten allein durch die Glukuronsäure eine Kontrolle des Bilirubinspiegels. SCHWEYER (291) scheinen diese Ergebnisse so erfolgversprechend, daß er eine Überprüfung auf breiter Basis empfiehlt. SCHMID (68) dagegen vermochte sich in eigenen, gleichen Versuchen nicht von der Wirksamkeit der Glukuronsäure zu überzeugen. Er zweifelt an, daß die so gegebene Glukuronsäure überhaupt in den Bilirubinstoffwechsel eingeht. Es müsse vielleicht eine von phosphorylierter Glukose abgeleitete Glukuronsäure sein. Auch WATERS (68) rät nach eigenen Mißerfolgen von Glukuronsäuregaben ab. JOHNSON, SARMIENTO und DAY (163) erreichten im Tierversuch zwar eine Bilirubinsenkung nach Natrium-Glukuronat, aber zugleich eine Kernikterusintensivierung. Von gleicher Wirkung erwiesen sich ihnen "Sulfaoxazole" im Tierversuch. Die Autoren führen die Intensivierung des Kernikterus nach diesen Präparaten auf eine durch sie erhöhte Gewebsdurchlässigkeit zurück. Ebenso berichtet LUCEY (68), daß "Sulfisooxazole" in der Neugeborenenperiode den Bilirubinspiegel auch bei solchen Kindern senkten, die später Kernikterus entwickelten. POLACEK (11) erzielte gute Erfolge im Sinne einer Bilirubinkontrolle mit Thioiktsäure.

Mit dem Hinweis auf das fast immer gleichzeitige Vorkommen von Kernikterus und Leberparenchymschäden regen BICKENBACH (27), WOLF (353) und HEMPEL und BREIDENBACH (133) zur Leberschutztherapie an. BICKENBACH (26), GASER (105) und ESSIGKE (87) empfehlen diätetische Maßnahmen und zwar eine eiweißreiche und fettarme Schonkost mit Rücksicht auf die Leberschäden. Nicht zuletzt mahnen DIAMOND, ALLEN und THOMAS (75), CHOWN (50), FORFAR et al. (99) und DORTMANN, KÜSTER und SAUERBREI (80) u.a. zu strenger postnataler Überwachung aller M.h.n.-Kinder. Da Tod und lebenslanges Siechtum auf dem Spiel stehen, sei nur mit ständiger Kontrolle der klinischen Symptome, vor allem aber mit Überprüfung des Bilirubinspiegels bei Tag und bei Nacht der drohenden Kernikterusgefahr zu begegnen.

VII SCHWANGERSCHAFTSUNTERBRECHUNG UND STERILISATION

Es ist verständlich, wenn Familien, die vom M.h.n. wieder und wieder schwer betroffen wurden, mit dem Ansinnen einer Schwangerschaftsunterbrechung oder Sterilisation an den Arzt herantreten. Hierzu nimmt DAHR (58, 60, 62) Stellung. Voraussetzend betonend, daß weder für den artefiziellen Abort noch für die Sterilisation gesetzliche Grundlagen bestehen, will er nicht die grundsätzliche juristische Berechtigung oder Nichtberechtigung an sich diskutieren. Er erwägt vielmehr bei angenommener Berechtigung die medizinische Indikation. Die Interruption sei nur bei Zusammentreffen folgender Befunde gestattet: es muß bereits eine Totgeburt vorliegen, es müssen blockierende, und zwar nur blockierende Rh-Antikörper bereits im dritten oder vierten Monat auftreten und schnell im Titer steigen und es muß aus dem vorangegangenen graviditätsfreien Intervall ein antikörperfreier Befund vorliegen. Eine

Interruption sei eventuell auch aus psychiatrischen Gesichtspunkten indiziert. Die Sterilisation dagegen sei, wenn auch sittlich und gesetzlich als gestattet denkbar, in keinem Fall ärztlich indiziert, da die betroffenen Frauen stets noch mit gesunden Kindern rechnen können. BICKENBACH (27), HAILE (122), KAYSER (169, 170), OBERBECK und KRÄTSCHEL (245) und FRANKEN (100) lehnen sowohl im Hinblick auf die rechtliche Lage wie auch nach Beurteilung der Lebenschancen künftiger Kinder Interruption und Sterilisation ab. Nach BICKENBACH (27) läßt sich ebensowenig eine Ehescheidung mit dem M.h.n. begründen, wohl eine Aufhebung der Ehe. FRANKEN (100) sieht in der Rh-Inkompatibilität keinen Anlaß, vor einer Ehe zu warnen oder eine sterile Ehe anzuraten und führt zum Vergleich an, daß unter 1000 Kindern drei Erythroblastosen, aber 6 Fehlgeburten oder 6 Mißbildungen vorkommen.

LOW (216) sieht zwar selbst in belasteter Anamnese und Homozygotie des Ehemannes keine Indikation zur Interruption. Nach Beendigung einer Gravidität sei jedoch eine Sterilisation zu erwägen. POTTER (257, 258) lehnt die Sterilisation bei jungen Frauen ab, nicht aber bei älteren, die kurz vor dem 40. Lebensjahr stehen. Von SCHUBERT (290) sieht in der möglichen mechanischen Komplikation bei der Geburt eines erythroblastotischen Kindes eine Gefährdung der Mutter. Auch könne die pathologische Placenta gehäuft Schwangerschaftstoxikosen und Afibrinogenämie mit Verblutungsgefahr für die Mutter bewirken. Besonders gefährdete Kinder seien durch Anamnese, Genotyp des Vaters und laufende Serum- und Fruchtwasseruntersuchungen möglichst früh auffindig zu machen. In solchen Fällen müsse eine Interruption erlaubt sein oder werden. Auch die seelische Bedrängnis einer Mutter, die cerebral geschädigte Kinder aufziehen müsse, könne ein Grund zur Schwangerschaftsunterbrechung sein. Die Sterilisation auf Wunsch der betroffenen Eltern sei nach § 226 a des Strafgesetzbuches erlaubt, wonach Körperverletzung nicht strafbar ist, wenn sie nicht gegen die guten Sitten verstößt. SCHWENZER (294) dagegen sieht in einer Afibrinogenämie mit lebensbedrohlicher Blutung bei der vorangegangenen Geburt keine Indikation zur Unterbrechung, da er selbst in einem solchen Fall eine folgende Gravidität mit normalem Verlauf und normaler Geburt beobachten konnte. Ferner sei auch ein antikörperfreies Intervall zwischen Graviditäten nicht als Indikation zu werten. Ebenso bestehe keine kindliche Indikation, z.B. ein Voraussehen eines unglücklichen Schwangerschaftsausganges. Als mögliche Begründung der Interruption führt der Autor die Gefahr einer ersten Psychose für die Mutter oder einen nachweislichen mütterlichen Kräfteverfall an. Zu erwägen seien Unterbrechung oder Sterilisation bei der Gleichzeitigkeit folgender Befunde: dem Nachweis ausgeprägter mütterlicher Sensibilisierung gegen die väterlichen Antigene, der nachgewiesenen Homozygotie des Ehemannes und dem Tode wenigstens zweier älterer Geschwister, sei es intrauterin oder als Folge eines Hydrops congenitus.

VIII ZUSAMMENFASSUNG

Es ist versucht worden, an Hand der neueren Literatur einen Überblick über das Krankheitsbild des Morbus haemolyticus neonatorum zu geben unter Berücksichtigung seiner Pathogenese, seiner klinischen Erscheinungsformen, seiner Diagnose, Prophylaxe und Therapie.

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit danke ich Herrn Privatdozent Dr.med. G. Martius.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abelson, N.M. und T.R. Boggs:
Plasma pigments in erythroblastosis fetalis. J. of Pediatrics. 17, 452, 1956.
2. Allen, F.H. und L.K. Diamond:
Prevention of kernicterus. Management of erythroblastosis fetalis according to current knowledge. J.A.M.A. 155, 1209, 1954.
3. Allen, F.H. und L.K. Diamond:
Blood destruction and regeneration in erythroblastosis fetalis. A.M.A.J. Dis. of Childr. 94, 531, 1957.
4. Allen, F.H. und L.K. Diamond:
Erythroblastosis fetalis. New England J.M. 257, 659, 1957.
5. Allen, F.H., Diamond, L.K. und J.M. Craig:
Cause of anemia in erythroblastosis fetalis. A.M.A.J. Dis of Childr. 96, 505, 1958.
6. Allen, F.H., Diamond, L.K. und V.C. Vaughan:
Erythroblastosis fetalis. Am. J. Dis. Child. 80, 779, 1950.
7. Anselmino, K.J. und M.A. von Finck:
Moderne Behandlungsmethoden bei den Rh-bedingten hämolytischen Neugeborenen-Erkrankungen. Med. Klinik 44, 449, 1949.
8. Arnold, R.G. und R. Zetterström:
Proteins in the cerebrospinal fluid in the newborn. An electrophoretic study including hemolytic disease of the newborn. Pediatrics 21, 279, 1958.
9. Arnold, D.P., Witebsky, E. und G.H. Selkirk:
Clinical and serological experiences in treating hemolytic disease of the newborn. J. of Pediatr. 46, 520, 1955.
10. Asteradou-Samartzis, E. und S. Leikin:
The relation of vitamin K to hyperbilirubinemia. Pediatr. 21, 397, 1958.

11. Aussprache anlässlich der 57. ordentlichen Versammlung der Dt. Ges. f. Kinderk., Graz 1958. Mschr. f. Kinderhk. 107, 124, 1959.
12. Ballowitz, L.: Fetale Erythroblastosen als Folgen einer ABO-Unverträglichkeit. Ärztl. Wschr. 7, 717, 1952.
13. Ballowitz, L. und G. Fleischhauer: Cerebrale Spätschäden nach Icterus gravis. Mschr. kinderhk. 105, 328, 1957.
14. Baty, J.M., Blackfan, K.D. und L.K. Diamond: Blood studies in infants and in children; erythroblastic anemia; clinical and pathological study. Am. J. Dis. Childr. 43, 667, 1932.
15. Baumeister, B.: Blutausstrichuntersuchungen am retroplacentaren Hämatom. Ein Beitrag zur Frage der Durchlässigkeit der Placenta für corpusculäre Blutelemente des Feten im Hinblick auf die Genese der fetalen Erythroblastose. Dissertation Münster 1952.
16. Beckmann, R., Feldmann, F. und N. Schümmelfeder: Erythroblastose-Probleme. Verhalten von Rh-Antikörpertiter und Serum-Tokopherol-Gehalt sowie deren Beziehungen zu feingeweblichen Placentaveränderungen bei der fötalen Erythroblastose. Zugleich ein Beitrag zur Erythroblastose-Prophylaxe mit Vitamin E 1. Dt. med. Wschr. 31, 32, 1157, 1954.
17. Benz, B., Preisler, O. und K. Betke: Über das Vorkommen von kindlichem Blut im Retroplacentarblut. Klin. Wschr. 35, 1089, 1957.
18. Berger, E.: Aktivierung der Hämolyse und Hämagglutination durch Papain. Ein Beitrag zum Nachweis inkompletter Rhesus-Antikörper. Experientia 8, 227, 1952.
19. Berndt, H., Bickenbach, W. und F. Feldmann: Zur Bewertung des Rh-Antikörpertiters in der Schwangerschaft. Anamnestiche Reaktion bei rh-negativer Frucht. Arch. Gyn. 177, 183, 1950.
20. Berndt, H. und F. Feldmann: A-Untergruppen und A-bedingte Neugeborenen-Erythroblastosen. Klin. Wschr. 29, 209, 1951.

21. Betke, K.: Protrahierte Verlaufsformen von Icterus gravis und ihre Behandlung durch Austauschtransfusion. Mschr. Kinderhk. 103, 477, 1955.
22. Betke, K. und W. Keller: Icterus neonatorum gravis ohne Inkompatibilität und Austauschtransfusion. D. Medizinische 947, 1957.
23. Bevan, B.: Haemolytic disease of the newborn caused by Anti-Duffy (Fy a). Lancet 914, 1959.
24. Bevis, D.C.A.: The antenatal prediction of haemolytic disease of the newborn. Lancet 395, 1952.
25. Bickel, H. und F. Linneweh: Austauschtransfusion als prophylaktische Maßnahme beim Kernikterus Frühgeborener. Klin. Wschr. 35, 929, 1957.
26. Bickenbach, W.: Über die Neugeborenen-Erythroblastose. Arch. Gyn. 178, 332, 1949.
27. Bickenbach, W.: Über den heutigen Stand von Diagnose und Therapie der Neugeborenenerythroblastose. Gebh. und Frauenhk. 6, 407, 1950.
28. Bickenbach, W. und F. Kivel: Mikroskopische Untersuchungen an Erythroblastoseplacenten. Arch. Gyn. 177, 559, 1950.
29. Billich, R.: Über Blutausstrichuntersuchungen am retroplacentären Hämatom zur Frage der Durchlässigkeit der Placenta für corpusculäre Blutelemente. Arch. Gyn. 181, 500, 1952.
30. Birke, G.: Erythrophagocytose bei Rh-bedingtem Ikterus gravis Neugeborener. Acta haem. 12, 408, 1954.
31. Bock, M., von Finck, M. und M. Eilers: Ein Fall von Icterus gravis neonatorum infolge Unverträglichkeit des Blutkörperchenmerkmals Al. Klin. Wschr. 27, 240, 1949.
32. Boggs, Rh. R.: Clinical experience with hemolytic disease of newborn infants. A.M.A. 165, 1237, 1957.
33. Bolhuis van, J.H.: Serologische Betrachtungen über die Placenta und andere Organe bei den haemolytischen Krankheiten der Neugeborenen, die durch Rhesus-Antagonismus verur-

sacht sind. Maandschr. v. Kindergeneesk. 18,
106, 1950.

34. Boormann, K.E. und B.E. Dodd:
The group-specific substances A, B, M, N and Rh; their occurrence in tissues and body fluids. J. of Path. and Bact. 55, 328, 1943.
35. Borrmann, K.E., Dodd, B.E. und M. Gunther:
A consideration of colostrum and milk as sources of antibodies which may be transferred to the newborn baby. Arch. Dis. Childh. 33, 24, 1958.
36. Borrmann, K.E., Dodd, B.E. und R.H. Trinick:
Haemolytic disease of the newborn due to Anti-A antibodies. Lancet 1088, 1949.
37. Boreau, Th. und G. David:
Les indications actuelles de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né. Presse méd. 715, 1957.
38. Borum, A., Loyk, H.O. und T.R. Talbot:
Possible fetal hemorrhage into maternal circulation. J.A.M.A. 164, 1087, 1957.
39. Bowen, W.R. und W.J. Waters:
Bilirubin encephalopathy - studies related to the site of inhibitory action of bilirubin on brain metabolism. A.M.A.J. Dis. Child., Society Transactions, 93, 21, 1957.
40. Brambell, R. und N.A. Mitchison:
ref. nach Race, R.R. und R. Sanger:
Die Blutgruppen des Menschen. Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1958.
41. Brockland, B.:
The preparation and use of Rh-hapten. Am J. Med. Technology, Houston, 15, 179, 1949.
42. Brown, A.K., Zuelzer, W.W. und A.R. Robinson:
Studies in hyperbilirubinemia. 2: Clearance of bilirubin from plasma and extravascular space in newborn infants during exchange transfusion. A.M.A.J. Dis. Child. 93, 274, 1957.
43. Buchan, A.H. und Comrie, J.D.:
J. Path. and Bact. 13, 398, 1909.

44. Bueno-Lopez, Toki-gynec. pract., Madrid, 12, 41, 1953.
Ref. nach Kayser, H.W. (172).
45. Calvin, M., Evans, R.S., Behrendt, V. und G. Calvin:
Rh antigen and hapten. Nature of antigen and its
isolation from erythrocyte stroma. Proc. Soc. exper.
Biol. and Med. (Am.) 61, 416, 1946.
46. Campbell, W.A.B.: Potassium levels in exchange transfusion. Arch. Dis.
Childh. 30, 513, 1955.
47. Carter, B.B.: Preliminary report on a substance which inhibits anti-
Rh-serum. Am. J. Clin. Path. 17, 646, 1947.
48. Carter, B.B.: Rh-hapten: its preparation, assay and nature. J. of
Immunology 61, 79, 1949.
49. Chesner, C. und J.A. Cicerella:
Erythroblastosis fetalis associated with Rh-positive
mothers. J. of Pediatr. 33, 190, 1948.
50. Chown, B.: The place of early induction in the management of
erythroblastosis fetalis. Canad. Med. Ass. J. 78,
252, 1958.
51. Cooper, M.B.: Erythrophagocytosis in hemolytic disease of the new-
born. Blood 5, 678, 1950.
52. Copeland, W.E., Vorys, N. und J.C. Ullery:
ABO Incompatibility in the etiology of hemolytic
disease of the newborn. Am. J. Obstetr. and Gyn.
73, 1045, 1957.
53. Cremer, R.J., Perryman, P.W. und D.H. Richards:
Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants.
Lancet 1, 1094, 1958.
54. Dahr, P.: Vorschlag zur Verhütung der Neugeborenen-Erythrobla-
stose, Klin. Wschr. 26, 442, 1948.
55. Dahr, P.: Einige Hinweise für die Anwendung der Erythroblastose-
forschung in der ärztlichen Praxis. Mü. med. Wschr.
21, 22, 846, 1950.
56. Dahr, P.: Ist bei familiärer Erythroblastose, bedingt durch ABO-
Unverträglichkeit, mit einer guten Prognose für A2-
Kinder zu rechnen? Klin. Wschr. 29, 414, 1951.
57. Dahr, P.: Kritisches zur Frage der Prophylaxe der Neugeborenen-
Erythroblastose mit Rh-Hapten. Ärztl. Wschr. 6, 824,
1951.

58. Dahr, P.: Zur Frage der Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisation bei der familiären Erythroblastose. Dtsch. med. Wschr. 76, 513, 1951.
59. Dahr, P.: Praktische Erfahrungen über Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisation bei der familiären Erythroblastose. Gebh. und Frauenhk. 12, 218, 1952.
60. Dahr, P.: Schlußwort zu Ausführungen von Lutzeyer. Ärztl. Wschr. 7, 232, 1952.
61. Dahr, P.: Schlußwort zu den vorstehenden Bemerkungen von Sachs, H.W. und H. Trentmann. Klin. Wschr. 30, 226, 1952.
62. Dahr, P.: Praktisch wichtige Erkenntnisse der Blutgruppenforschung seit der Entdeckung des Rhesusfaktors. D. Medizinische 19, 20, 715, 747, 1956.
63. Dahr, P. und M. Kindler:
Über weitere Erkenntnisse und Probleme der Blutgruppenforschung und Immunhämatologie. D. Medizinische 1, 1, 1958.
64. Dahr, P., Schäfer, K.H. und A. Stadtmüller:
Die Zusammenarbeit des Geburtshelfers, des Kinderarztes und des Serologen bei der Prophylaxe und Therapie der Neugeborenen-Erythroblastose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.
65. Dahr, P.: und J. Wolff:
Über das Auftreten irregulärer Blutgruppenantikörper in der Frauenmilch. (Ein Beitrag zur Genese der hämolytischen Fetosen.) Dt. med. Wschr. 72, 378, 1947.
66. Damerow, R.: Immunantikörper und ihr Einfluß auf die Blutzellen. Ärztl. Wschr. 10, 1117, 1955.
67. Damerow, R.: Probleme bei der Praxis der Austauschtransfusion. Ärztl. Wschr. 11, 312, 1956.
68. Danoff, S., Boyer, A. und L.E. Holt:
Observations on the control of bilirubinemia. A.M. A. J. Dis Childr. 96, 440, 1958.
69. Darrow, R.R. Arch Path. 25, 378, 1938.

70. Davies, B.S., Gerrard, J., Hatchuel, W.L.F. und B.E. Howarth:
Haemolytic disease of the newborn with special reference to exchange transfusion, 1950-1953. The Birmingham Medical Review 18, 1.
71. Davies, B.S., Gerrard, J. und J.A.H. Waterhouse:
The pattern of haemolytic disease of the newborn. Arch. Dis. Childh. 28, 466, 1953.
72. Demy, N.G.:
Erythroblastosis fetalis in identical twins. Am. J. Obstetr. and Gyn. 47, 554, 1944.
73. Diamond, L.K.:
Replacement transfusion as treatment for erythroblastosis fetalis. Pediatr. 520, 1948.
74. Diamond, L.K.:
The clinical importance of the Rh blood type. New England J.M. 232, 447, 475, 1945.
75. Diamond, L.K., Allen, F.H. und W.O. Thomas:
Erythroblastosis fetalis. Treatment with exchange transfusion. New England J.M. 244, 39, 1951.
76. Dietel, K. und V. Dietel:
Serumeiweißveränderungen während des Blutaustausches beim Säugling. Ärztl. Wschr. 41, 947, 1955.
77. Doerner, A., Naegele, Ch.F., Regan, F.D., Shanaphy, J.F. und W.B. Edwards:
Effect of cortisone on sensitized rh-negative pregnant women and an erythroblastotic infant. J.A.M. A. 147, 1099, 1951.
78. Doerr, W.:
Kyematopathien und perinatale Krankheiten. Ärztl. Wschr. 725, 1957.
79. Dorstenius:
Observatio de foetu hydropico. Marburg 1684. Ref. nach H.R. Eichelbaum; Arch. Gyn. 119, 149, 1923.
80. Dortmann, A., Küster, F. und H.U. Sauerbrei:
Ist der Kernicterus vermeidbar? Arch. Kinderhk. 159, 258, 1959.
81. Dunn, H.G.:
Hemolytic disease of the newborn due to ABO Incompatibility. Am.J. Dis. Childr. 85, 655, 1953.
82. Dyer, J., Smith, R.C., Dent, J., Derbes, V. und J. Davenport:
Use of cortisone in the prevention of erythroblastosis in infants of Rh-sensitized mothers. Am. J. Obstetr. and Gyn. 69, 1083, 1955.

83. Ecklin, Th., Mschr. Kinderhk. 15, 425, 1919.
84. Eichelbaum, H.R., Arch. Gyn. 119, 149, 1923.
85. Engelhardt, G.: Zur Lokalisation der Antikörperbildung, Dt. med. Wschr. 83, 846, 1958.
86. Ernster, L., Herlin, L. und P. Zetterström:
Experimental studies on the pathogenesis of kern-icterus. *Pediatr.* 20, 647, 1957.
87. Essigke, G.: Zur Frage der Leberschädigung beim Morbus haemolyticus neonatorum. *Mschr. Kinderhk.* 107, 1, 1959.
88. Evans, T.N.: Preterm delivery of erythroblastotic infants. *Am. J. Obstetr. and Gyn.* 72, 312, 1956.
89. Falk, W.: Beiträge zur Ätiologie, Pathogenese und Klinik des Kernikterus. *Ztschr. Kinderhk.* 80, 97, 1957.
90. Fanconi, G.: zu Künzer, W.:
Neue Untersuchungen zur Pathogenese der Frühgeburtsanaemie. *Mschr. Kinderhk.* 98, 159, 1950.
91. Farquhar, J.W. und H. Smith:
Clinical and biochemical changes during exchange transfusion. *Arch. Dis. Childh.* 33, 142, 1958.
92. Fetzer, S.: Fatale Erythroblastose in der ersten Schwangerschaft. *D. Landarzt* 33, 1018, 1957.
93. Finck von, M.A.: Die Bedeutung des Rhesusfaktors für die Geburtshilfe. *Gebh. und Gyn.* 129, 1, 1948.
94. Finckelstein, H., *Berl. Klin. Wschr.* 1829, 1911.
95. Fischer, K.: Papierelektrophoretische Serumeiweiß-Untersuchungen bei experimentell erzeugter Kaninchen-Erythroblastose. *Ztschr. f. Hygiene* 141, 517, 1955.
96. Fischer, K.: Diagnose und Therapie der fetalen Erythroblastose des ABO-Systems unter Berücksichtigung einer neuen serologischen Untersuchungsmethode. *Mschr. Kinderhk.* 107, 115, 1959.
97. Fischer, K. und H. Oster:
Zur Methodik der Spätaustauschtransfusion. *Mschr. f. Kinderhk.* 106, 412, 1958.
98. Fisher, O.D.: Influence of selective induction of labour on mortality in haemolytic disease of the newborn. *Brit. med. J.* 615, 1957.

99. Forfar, J.O., Keay, A.F., Elliott, W.D. und R.A. Cumming:
Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia.
Lancet 1131, 1958.
100. Franken, H.:
Die Rhesusfaktoren im Blutgruppensystem und ihre
praktische Bedeutung. Mü. med. Wschr. 97, 381,
1955.
101. Franken, H.:
Die Erythroblastose in der Praxis und in der Klinik.
D. Landarzt 34, 803, 1958.
102. Gaechtgens, G.:
Transfusionsstörung durch Eiweißunverträglichkeit;
ihre mögliche Verursachung durch Schwangerschaft
und Spermasensibilisierung. Gebh. und Gyn. 137, 51,
1952.
103. Gallasch, E.H.:
Kritische Betrachtungen über die beiden Vererbungs-
theorien der Rh-Untergruppen. Med. Mschr. 11, 727,
1955.
104. Gasser, C.:
Zur Technik der Exchange-Transfusion beim Neugebo-
renen. Helv. Paed. Acta 4, 182, 1949.
105. Gasser, C.:
Das Vorgehen bei Morbus haemolyticus neonatorum
(Rh) in der Praxis. Praxis 44, 640, 1955.
106. Geisler, E.:
Zweieiige Zwillinge mit gleichen Rh-Eigenschaften,
aber encephalopathia posticterica infantum bei nur
einem Kinde. Arch. Kinderhk. 150, 184, 1955.
107. Gerrard, J.:
Kernicterus. Brain 75, 526, 1952.
108. Gerrard, J.W. und J.A.H. Waterhouse:
Incidence of haemolytic disease of the newborn in the
offspring of sisters. Brit. J. prev. soc. Med. 7, 24,
1953.
109. Giblett, E., Chase, J. und F.W. Crealock:
Hemolytic disease of the newborn resulting from anti-
s antibody. Am. J. clin. path. 29, 254, 1958.
110. Ginsberg, V. und F. Feldmann:
Analysis of fifty cases of erythroblastosis fetalis. Am.
J. Obstetr. and Gyn. 59, 618, 1950.
111. Gold, E., Epure-Fotino, M. und C. Janco:
Le Diagnostic sérologique de la maladie hémolytique
du nouveau-né, due à l'incompatibilité ABO. Sang
28, 172, 1957.

112. Goldsmith, J.: Experiences with Rh-Hapten. Am. J. Obstetr. and Gyn. 59, 172, 1950.
113. Gorten, M.K., Shear, S., Hodsdon, M. und S.P. Bessman: Complications of hyperbilirubinemia in the newborn - possible relation to the metabolism of ammonia. Pediatr. 21, 27, 1958.
114. Grubb, R.: Dextran as a medium for the demonstration of incomplete anti-Rh agglutinins. J. clin. Path. 2, 3, 223, 1949.
115. Grumbach, A. und C. Gasser: ABO-Incompatibilitäten und Morbus haemolyticus neonatorum. Helv. Paed. Acta 3, 447, 1948.
116. Guimbretière, J., Harousseau, H., Delaroche, Y. und E.M. Heilmann: Über die Exsanguino-Transfusion am Neugeborenen mit heparinisiertem Frischblut. Mü. med. Wschr. 101, 1297, 1959.
117. Gunson, H.H.: Combined Rh and AB hemolytic disease of the newborn. Am. J. Clin. Path. 27, 35, 1957.
118. Gunson, H.H.: Anaemia in a newborn infant due to placental hemorrhage in utero. Am. J. Dis. Child. 94, 123, 1957.
119. Gunson, H.H.: The definition of hemolytic disease due to anti-A or anti-B. A.M.A.J. Dis. Childr. 96, 619, 1958.
120. Gunther, M.: Blutaustausch zwischen Kind und Placenta in den ersten Minuten nach der Geburt. Triangel 3, 297, 1958.
121. Guthof, O.: Gefährliche Übertragungen von Blut des Ehemannes bei Schwangerschaftstoxikosen. Ärztl. Mitteil. 17, 565, 1959.
122. Haile, H.: Erfahrungen der Tübinger Frauenklinik an 35 Rh-bedingten Erythroblastosefällen. Gebh. und Gyn. 133, 207, 1950.
123. Haile, H.: Die Sensibilisierung der Mutter bei Rh-Unverträglichkeit. Mü. med. Wschr. 92, 1, 1950.
124. Haile, H.: Habituelle Aborte und Rh-Unverträglichkeit. Dt. med. Wschr. 75, 1247, 1950.

125. Haile, H.: Erfolge mit der Austauschtransfusion bei Rh-bedingter Erythroblastose. Zbl. f. Byn. 73, 1741, 1951.
126. Haile, H.: Verschiedenheiten im Rh-Verhalten zweieiiger, gleichgeschlechtlicher Zwillinge. Zbl. f. Gy. 73, 219, 1951.
127. Halbrecht, J.: Icterus precox, J. Pediatr. 39, 185, 1951.
128. Hamilton, E.G. und M.E. Brockland: Results of treatment with Rh-Hapten.
129. Hartmann, O.: ref. nach Race, R.R. und R. Sanger: Die Blutgruppen des Menschen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.
130. Hellmann, L.M. und A.T. Hertig: Pathological changes in the placenta associated with erythroblastosis of the fetus. Am. J. of Path. 14, 111, 1958.
131. Hempel, H.-C.: Das Zusammenwirken von Geburtshelfer und Kinderarzt bei der Behandlung des Morbus haemolyticus neonatorum. Dt. Gesundheitswesen 11, 1713, 1956.
132. Hempel, H.-C.: Erfahrungen mit dem einfachen und doppelten Blutaustausch bei Morbus haemolyticus neonatorum. Bibl. haemat. 9, 149, 1959.
133. Hempel, H.-C. und H. Breidenbach: 10 Jahre Blutaustausch bei Morbus haemolyticus neonatorum und Hyperbilirubinaemie. Kinderärztl. Praxis 26, 527, 1958.
134. Hempel, H.-C. und L. Schmidt: Die Indikation zur Schnittentbindung bei Morbus haemolyticus neonatorum. Ärztl. Wschr. 11, 717, 1956.
135. Hempel, H.-C. und L. Schmidt: Morbus haemolyticus neonatorum bei Frühgeborenen und Zwillingkindern. Ärztl. Wschr. 12, 618, 1957.
136. Hirszfeld, L.: Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung. J. Springer, Berlin 1928.
137. Hirszfeld, L. und M. Grabowska: Über individuelle Bluteigenschaften. Experientia 8, 355, 1952.
138. Hirszfeld, L.: Über die Genetik serologischer Konflikte zwischen Mutter und Kind. Erster Internat. Allergiekongr., Zürich, Sept. 1951.

139. Hirszfeld, L. und A. Kelus:
Serologische Strukturen der zum Abstoßen bestimmten Früchte. *Gynaec.* 133, 323, 1952.
140. Hirszfeld, L. und H. Zborowski,
Klin. Wschr. 4, 1152, 1925.
141. Hoffbauer, H.:
Zur Bedeutung des Coombs-Testes in der Geburtshilfe. *Zbl. f. Gyn.* 75, 1054, 1953.
142. Hoffbauer, H.:
Die Bedeutung von Fruchtwasseruntersuchungen für die Diagnose und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum. *Zbl. Gyn.* 78, 1707, 1956.
143. Hoffmann, P.B. und D.E. Edwards:
A preliminary report on a new concept in the treatment of rh-negative pregnant women. *Am. J. Obstetr. and Gyn.* 59, 207, 1950.
144. Holländer, L.:
Inkomplette Kälteantikörper als Ursache des positiven Antiglobulintestes beim neugeborenen Kinde. *Helv. Paed. Acta* 7, 512, 1952.
145. Holländer, L.:
Pathogenese, Prophylaxe und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum. *Praxis* 43, 953, 1954.
146. Holländer, L.:
an G. Martius, München, 1957.
147. Holländer, L.:
Zur Frage des Morbus haemolyticus des Neugeborenen, verursacht durch Anti-A oder Anti-B. *Gebh. und Frauenhk.* 18, 423, 1958.
148. Holländer, L. und N. Mani:
Frühe Schilderungen des Morbus haemolyticus neonatorum in Basel. *Schweiz. med. Wschr.* 89, 439, 1959.
149. Holländer, R.:
Zur Frage der Haptenprophylaxe. *Med. Klinik* 14, 441, 1951.
150. Holländer, R.:
Über Prophylaxeversuche bei Rh-sensibilisierten Schwangeren mit Progesteron, Vitamin K und Antihistaminika. *Zbl. f. Gyn.* 77, 1, 1955.
151. Holländer, R.:
Die Rhesusfaktoren.
152. Hoppe, H.H. und H. Wiencke:
Systematische Blutgruppen- und Antikörperuntersuchungen bei Schwangeren. *Gebh. und Frauenhk.* 16, 581, 1956.

153. Hummel, K.: Die kindliche Erythroblastose durch A- und B-Antikörper in serologischer Sicht. D. Medizinische 50, 1685, 1954.
154. Hummel, K.: Die inkompletten Antikörper in der Immunbiologie. G. Fischer, Stuttgart 1955.
155. Hummel, K.: Untersuchungen über "Normal-" und "Immun-" antikörper an Hand klinischer Fälle von Anti-A- und Anti-B-Immunisierung. Ztschr. f. Immunforschung 115, 478, 1958.
156. Hummel, K. und E.-O. Grohmann:
Die kindliche Erythroblastose infolge ABO-Unverträglichkeit (ABO-Inkompatibilität), Gebh. und Gyn. 140, 205, 1954.
157. Hummel, K., Matthes, M., Battenstein, K. und E. Lenz:
Serologische Katamnese bei 32 gegen Rh o sensibilisierten Frauen unter Verwendung des Albumin-, Trypsin- und Trypsin-Kollidon-Testes. Acta haem. 17, 202, 1957.
158. Husner, F.: Verzeichnis der medizinischen Universitätschriften von 1575-1829. Festschrift J. Brodbeck-Sandreuter. Basel 1942.
159. Huth, E.: Über den Rh-Schock der Neugeborenen. Ztschr. Kinderhk. 65, 29, 1948.
160. Jacobs, M. und M.J. Kohn:
Erythroblastosis fetalis- review of 73 cases. Obstetr. and Gyn. 8, 131, 1956.
161. Jancovic, B.D. und T.L. Lincoln:
The presence of D (Rh) antigen in human leukocytes as demonstrated by the fluorescent antibody technique. Vox sang. 4, 19, 1959.
162. Jervis, G.A.: Brain damage in the child. Am. J. Dis. Childr. 79, 459, 1950.
163. Johnson, L., Sarmiento, F. und R. Day:
Studies of kernicterus in genetically jaundiced rats. A.M.A.J. Dis. Childr. 96, 504, 1958.
164. Jouvenceaux, A., Brizard, C.P., Michaud, D. und L. Revol:
Consideration sur la pathogénie et le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né due au facteur rh.

(á propos de 330 cas.) *Pédiatrie* 13, 583, 1958.

165. Kaiser, W. und A. Morgenstern:
Über Antigeneigenschaften von Hypophysenpräparaten. *Ärztl. Forschg.* 10, 220, 1956.
166. Kaloud, H.:
Mschr. Kinderhk. 107, 124, 1959.
167. Kariher, D.H. und D.J. Miller:
Evidence of maternal Rh sensitization without evidence of hemolytic disease in newborn, *Am. J. med. Science* 212, 327, 1946.
168. Käser, H.:
Beitrag zur prognostischen Bedeutung der Frühdiagnose bei Morbus haemolyticus neonatorum. *Praxis* 46, 125, 1957.
169. Kayser, H.-W.:
Die Erfolge der Kieler Universitäts-Frauenklinik bei manifester Rh-bedingter Erythroblastose. *Mü. med. Wschr.* 40, 2002, 1952.
170. Kayser, H.-W.:
Die Bedeutung des Rh-Faktors für die Geburtshilfe. *Dt. med. Jour.* 4, 521, 1953.
171. Kayser, H.-W.:
Ein Beitrag zur Frage der Erythroblastoseprophylaxe. *Zbl. f. Gyn.* 76, 1028, 1954.
172. Kayser, H.-W.:
Antiluische Therapie zur Erythroblastoseprophylaxe. *Zbl. f. Gyn.* 77, 881, 1955.
173. Kellner, H. und J. Stoermer:
Der Kernikterus. Seine Pathogenese und Therapie unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse über das "direkte" Bilirubin. *Dt. med. Wschr.* 83, 1983, 1958.
174. Kelsall, G.A. und G.H. Vos:
Premature induction in the treatment of haemolytic disease of the newborn. *Lancet* 161, 1955.
175. Kelsall, G.A., Vos, G.H. und R.L. Kirk:
Case for induction of labour in treatment of haemolytic disease of the newborn. *Brit. med. J.* 5094, 468, 1958.
176. Kelsall, G.A., Vos, G.H., Kirk, R.L. und J.W. Shield:
The evaluation of cord-blood hemoglobin, reticulocyte percentage and maternal antiglobulin titer in the prognosis of hemolytic disease of the newborn

177. Kelsall, G.A., Watson, J.R.H. und G.H. Vos:
Haemolytic disease of the newborn - the fate of 246
Rhesus-incompatible pregnancies. *Lancet* 1255, 1957.
178. Keuth, U.:
Über Zwischenfälle während der Austauschtransfusion
bei Neu- und Frühgeborenen. *Ztschr. Kinderhk.* 81,
68, 1958.
179. Keuth, U.:
Nil nocere! Fehldiagnosen bei Neugeborenen-Erythro-
blastose. *Mü. med. Wschr.* 36, 1500, 1959.
180. Kindler, M. und G.-W. Orth:
Allergie gegen Rh-Antigen? *Klin. Wschr.* 29, 464,
1951.
181. Kintzel, H.-W.:
Behandlung und Behandlungserfolge bei Morbus haemo-
lyticus neonatorum. *Dt. Gesundheitsw.* 12, 584,
1957.
182. Kivel, F.:
Die Placenta bei der Erythroblastosis fetalis. Inaugural
Dissertation, Münster 1951.
183. Klees, E. und K. Schlagetter:
Über die Bedeutung der Leukozytenveränderungen bei
der fetalen Erythroblastose. *Gebh. und Frauenhk.* 14,
826, 1954.
184. Kleihauer, E., Braun, H. und K. Betke:
Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythro-
cyten eines Blutausstrichs. *Klin. Wschr.* 35, 637, 1957.
185. Kleinschmidt, H.:
Lehrbuch der Kinderheilkunde. G. Fischer, Jena 1952.
186. Kleinschmidt, H.:
Mtschr. Kinderhk. 97, 162, 1949.
187. Kline, B.S.:
Microscopic observations of the placental barrier in
transplacental erythrotoxic anemia (erythroblastosis
fetalis) and in normal pregnancy. *Am. J. Obstetr.
and Gyn.* 56, 226, 1948.
188. Koch, F.:
Über eine nichthämolytische Anämie bei Neugebore-
nen, zugleich ein Beitrag zum posthämorrhagischen
Schock des Neugeborenen. *Mü. med. Wschr.* 100,
1482, 1958.
189. Kölbl, H.:
Erfahrungen der Blutaustauschtransfusionstherapie an der
Universitäts-Kinderklinik in Wien. *Mtschr. Kinderhk.*
103, 368, 1955.

190. Konrad, R.M. und H. Rodeck:
Austauschtransfusion durch die Vena jugularis interna bei der Neugeborenen-Erythroblastose. Mschr. Kinderhk. 106, 518, 1958.
191. Krah, E. und F. Dickgießer:
Über abweichende Rh-Antikörper und ihre Bedeutung für die Diagnose der fetalen Erythroblastose. Klin. Wschr. 28, 579, 1950.
192. Krah, E. und F. Dickgießer:
Zur Frage des Mechanismus der Rh-Sensibilisierung. Klin. Wschr. 28, 136, 1950.
193. Krah, E. und K. Wildhagen:
Unspezifische Agglutinationen bei der Blutgruppenuntersuchung an menschlichem Fetalblut. Klin. Wschr. 30, 610, 1952.
194. Krebs, H. und H. Haupt:
Klinische Erfahrungen über die Behandlung von 168 Erythroblastosen. Mschr. Kinderhk. 107, 120, 1959.
195. Krivit, W.:
The effect of cortisone and ACTH on chromium 51 red blood survival in erythroblastosis fetalis. A.M. A.J. Dis. Childr. 96, 529, 1958.
196. Krüpe, M.:
Zur Frage der Isoimmunisierung durch die A2-Untergruppe bei heterologen Schwangerschaften. (O-Mütter). Klin. Wschr. 30, 91, 1952.
197. Kühl, J.:
Zur Pathohistologie cerebraler Schäden bei Erythroblastosis fetalis. Zbl. f. Allgem. Path. und Path. Anatomie 92, 203, 1954.
198. Kuhus, W.J. und A. Bailey:
Use of red cells modified by papain for detection of Rh-antibodies. Am. J. clin. Path. 20, 1067, 1950.
199. Kundratitz, K. und H. Gross:
Erfahrungsbericht über 227 Austauschtransfusionen. N.Ö. Ztschr. Kinderhk. 3, 285, 1958.
200. Küster, F. und Fortmann:
Gibt es eine Bilirubin-Encephalopathie? Dt. med. Wschr. 83, 1193, 1958.

201. Lacomme, M. und M.M. Klein:
Technique d'accouchement prématuré provoqué par excitations mécanique et médicamenteuse associées, dans l'incompatibilité Rhésus. Gyn. et Obstétr. 56, 437, 1957.
202. Lagreze:
Dissertation Strassbourg 1904. Ref. nach Schwenzer, A.W.:
Die Erythroblastose im Lichte der neuen Rh-Forschung. D. Steinkopff, Darmstadt 1955.
203. Landsteiner, K. und A.S. Wiener:
Agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. (Am.) 43, 223, 1940.
204. Lathe, G.H.:
Exchange transfusion as a means of removing bilirubin in haemolytic disease of the newborn. Brit. med. J. 192, 1955.
205. Leikin, S.L., Rheingold, J.J. und J.G. Sites:
Frequency of ABO Erythroblastosis. Pediatr. 22, 65, 1958.
206. Lenart, G.:
Icterus neonatorum, eine Folge von Isoagglutinationserscheinungen. Jahrb. Kinderhk. 121, 134, 1928.
207. Lesinski, J.:
Frühdiagnose der drohenden intrauterinen Fetalanoxie mittels Amnionanstechung. Zbl. Gyn. 78, 265, 1956.
208. Levine, P.:
Serological factors as possible causes in spontaneous abortion. J. Hered. 34, 71, 1943.
209. Levine, Ph., Katzin, M.E. und L. Burnham:
Isoimmunization in pregnancy. (its possible bearing on the etiology of Erythroblastosis fetalis.) J.A.M.A. 116, 825, 1941.
210. Levine, P. und R.K. Waller:
Erythroblastosis fetalis in the first-born. Prevention of its most severe form. Blood 1, 143, 1946.
211. Leyns, J. und J.H.J. Bakker:
Rhesus investigations at the Utrecht University clinic for obstetrics. Gynaecologia 136, 193, 1953.
212. Liechtenstein, A.:
So. Läk. Sällsk, Hdl. 43, 1533, 1917.
213. Lindsay, S.:
Hemolytic disease of the newborn infant. (Erythroblastosis fetalis). J. Pediatr. 37, 582, 1950.

214. Loeber, F. und H. Weinmann:
Wandlungen in Technik und Indikationen der Dauertropfinfusionen im Kindesalter. Mü. med. Wschr. 100, 973, 1958.
215. Loughrey, J. und B.B. Carter:
The treatment of erythroblastosis fetalis with Rh-Hapten. Am. J. Obstetr. and Gyn. 55, 1051, 1948.
216. Low, D.M.:
Die geburtshilfliche Behandlung der Rh-negativen Patientin. Am. J. Obstetr. and Gyn. 67, 248, 1954.
217. Luboldt, W.:
Blutgruppenserologische Untersuchungen von Schwangeren als Beitrag zur Früherkennung des Morbus haemolyticus neonatorum. Dt. Gesundheitsw. 12, 977, 1957.
218. Lucia, S.P. und M.L. Hunt:
Hemolytic disease of the newborn. J. Labor. Clin. Med. 35, 24, 1950.
219. Lucia, S.P. und M.L. Hunt:
The significance of ABO compatibility and its relationship to the intensity of Rh-immunization. Blood 5, 767, 1950.
220. Lucia, S.P., Hunt, J.L. und J.C. Talbot:
On the relationship of blood group A to Rh-immunization and the occurrence of hemolytic disease of the newborn. Science 110, 329, 1949.
221. Majewski, A.:
Über Blutbildung und Blutumsatz beim Feten. Arch. Gyn. 191, 88, 1958.
222. Martin, F.L., Wagoner, S.C. und V.C. Wilson:
The use of warm blood for exchange transfusions. Am. J. Dis. Childr. 89, 289, 1955.
223. Martius, G.:
Zur Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum (mittels Periston-N Infusionen während der Gravidität). Dt. med. Wschr. 80, 1706, 1955.
224. Martius, G.:
Empfiehlt es sich bei der Erythroblastose Periston N. anzuwenden? Dt. med. Wschr. 80, 362, 1955.
225. Martius, G.:
Die Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956.
226. Martius, G. und F. Prediger:
Die zusätzliche Behandlung der fetalen Erythroblastose

- se mit Periston N. Dt. med. Wschr. 80, 1134, 1955.
227. Matthes, M. und F. Kottmeyer:
Kälteagglutinine und Icterus neonatorum simplex.
Ztschr. f. Immunforsch. 115, 99, 1958.
228. Matthes, M. und O. Preisler:
Gesundes Rh-positives Kind mit verspätet positivem
direkten Coombstest bei einer Mutter mit inkomplet-
ten Rh-Antikörpern. Zbl. f. Gyn. 80, 1958, 1957.
229. Mayr, E.:
Neutralisierungsversuche mit Rh-Hapten. Gebh. und
Frauenhk. 11, 239, 1951.
230. Mengert, W.F., Rights, C.S., Bates, C.R., Reid, A.F., Wolf, G.R.
und G.C. Nabors:
Placental transmission of erythrocytes. Am. J.
Obstetr. and Gyn. 69, 678, 1955.
231. Methionin,
U.S.J. Chemical News, April 1954.
232. Mittelstrass, H. und W. Horst:
Zur Frage des placentaren Erythrozytenübertritts unter
der Geburt. Untersuchung mit radioaktivmarkierten
Erythrozyten. Klin. Wschr. 29, 412, 1951.
233. Mollison, P.L. und W. Walker:
Controlled trials of the treatment of haemolytic disease
of the newborn. Lancet 429, 1952.
234. Mosler, W.:
Über die Brauchbarkeit des Papaintestes zum Nachweis
inkompletter Rh-Antikörper. Dt. Gesundheitsw. 10,
569, 1955.
235. Mosler, W.:
Zum Problem der heterospezifischen Schwangerschaft.
Dt. Gesundheitsw. 10, 1, 1955.
236. Mosler, W.:
Hämagglutinine in der Muttermilch bei homo- und
heterospezifischer Schwangerschaft. Dt. Gesundheitsw.
11, 389, 1956.
237. Mosler, W.:
Die osmotische Resistenz der Neugeborenenerythrozyten
bei heterospezifischer Schwangerschaft. Dt. Gesund-
heitsw. 13, 146, 1958.
238. Murano, G.:
Über die Prophylaxe des Kernikterus mit Kortikosteroi-
den. Mü. med. Wschr. 101, 1292, 1959.
239. Murray, S.:
The effect of Rh genotypes on severity in haemolytic
disease of the newborn. Brit. J. Haematol., 3, 143,
1957.

240. Nagel, V.: Ein neues Individualantigen bei gehäuften Fehlgeburten. Ztschr. f. Hygiene 137, 221, 1953.
241. Mc Neil, C., Covington, F.H. und M.M. O'Donnell:
The effect of intravenous administration of large doses of A and B substances. Am. J. clin. Path. 20, 349, 1950.
242. O'Neill, E.M. und R.R. Gordon:
Extended exchange transfusion in pre-hydrotic children. Arch. Dis. Childh. 34, 174, 1959.
243. Nestel, P.: Complications of hyperbilirubinemia. Pediatr. 22, 1026, 1958.
244. Nevinsky-Stickel, J.: Die Aufgaben des Geburtshelfers beim Morbus haemolyticus neonatorum. Ärztl. Wschr. 12, 345, 1957.
245. Oberbeck, V. und B. Krätschel:
Ein Fall von ausgetragener Schwangerschaft bei künstlicher Rh-Immunisierung. Ärztl. Wschr. 9, 257, 1954.
246. Ocklitz, H.-W. und H.H. Schmidt:
Über Austauschtransfusion im Kindesalter. Mschr. Kinderhk. 98, 383, 1950.
247. Orth, J.: Arch. Path. Anat. 63, 447, 1875.
248. Osiander, F.B.: Lehrbuch der Hebammenkunst. J.G. Rosenbusch, Göttingen 1796.
249. Pache, H.D.: Pädiatrie. Mü. med. Wschr. 93, 2429, 1951.
250. Patzer, H.: Die Pathogenese des Icterus gravis neonatorum. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1953.
251. Patzer, H. und P. Stech:
Todesursachen beim Icterus gravis neonatorum. Mü. med. Wschr. 97, 633, 1955.
252. Pettenkofer, H.-J.: Über die Häufigkeit der Iso-Immunisierung während der Schwangerschaft und ihre Bedeutung für das Entstehen einer fetalen Erythroblastose. Arch. Gyn. 181, 325, 1952.
253. Pickles, M.M.: Haemolytic disease of the newborn. Blackwell Scient. Publ., Oxford 1949.

254. Pigeaud, H. und H. Gabriel:
Le traitement de la maladie hémolytique péri-natale.
Pédiatrie 13, 251, 1958.
255. Pinkus, L.R.:
Transfusions in newborn infants through abdominal
wall segment of umbilical vein. J. Pediatr. 33, 418,
1948.
256.
Felices Platteri Archiatri et Profes. Basil. Observa-
tionum, Basileae, König 1614.
257. Potter, E.L.:
Rh, its relation to congenital hemolytic disease and
to intragroup transfusion reaction.
258. Potter, E.L.:
Die praktische Bedeutung des Rh-Faktors. Minnesota
Med. 35, 729, 1952.
259. Preisler, O.:
Bericht über die Suche nach Rh-Antikörpern im Serum
von Schwangeren in den Jahren 1950-1952. Dt.
Gesundheitsw. 8, 420, 1953.
260. Preisler, O.:
Zum Thema Rh-Antikörper und Bluttransfusion. Dt.
med. Wschr. 80, 1012, 1955.
261. Preisler, O.:
Die Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum
mit Cortison und ACTH. Zbl. Gyn. 78, 2056, 1956.
262. Preisler, O.:
Zum Nachweis des Rh-Antigens im Gewebe. Zbl. Gyn.
80, 238, 1958.
263. Pribilla, O., Prokop, O. und F. Schleyer:
Versuche mit der A-Blutgruppensubstanz aus Magen-
mucin. Ztschr. f. Immunforsch. 108, 487, 1951.
264. Probst, V.:
Ergebnisse bei der Behandlung des Morbus haemolyti-
cus neonatorum. Gebh. und Frauenhk. 18, 418, 1958.
265. Prokop, O. und F. Schleyer:
Zur Diagnose, antenatalen Prognostik und Prophylaxe
des Erythroblastose-Syndroms. Med. Mschr. 11, 741,
1951.
266. Race, R.R. und R. Sanger:
Die Blutgruppen des Menschen. Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1958.
267. Rautmann, H.,
Betr. Path. Anat. 54, 322, 1912.
268. Rosenblatt, P.:
Massive necrosis of liver following exchange transfusion.
Am. J. Clin. Path. 18, 700, 1948.

269. Rosenfield, R.E.: A-B hemolytic disease of the newborn. Analysis of 1480 cord blood specimens, with special reference to the direct antiglobulin test and to the group O mother. Blood, 10, 17, 1955.
270. Roth, N.: Statistische Analyse der Rhesus- und ABO-Unverträglichkeiten von 1947-1956. Schweiz. med. Wschr. 446, 1958.
271. Rüger, J.: Über totalen Blutaustausch bei Neugeborenen-Erythroblastose. Mschr. Kinderhk. 97, 157, 1949.
272. Sachs, H.W. und H. Trentmann:
Auftreten fetaler Erythroblastose bei A₁-Kindern und Ausbleiben bei A₂-Kindern in einer Familie mit A₁-O-Inkompatibilität. Dt. med. Wschr. 75, 1301, 1950.
273. Sacks, O., Schultz, C., Dagovitz, L. und M. Vanecko:
Hemolytic disease of the newborn due to the rare blood factor Rh w (C w). Pediatrics 21, 444, 1958.
274. Saling, E.: Austauschtransfusion bei Neugeborenen über die Aorta abdominalis. 7. Tagg Dt. Ges. f. Bluttransf., Juni 1958.
275. Schäfer, G. und H.G. Müller:
Erleichterte Austauschtransfusion bei Erythroblastose-kindern durch einfache Änderung des Braun'schen Bluttransfusionsgerätes. Med. Klinik 46, 146, 1951.
276. Schall, L. und W. Hüther:
Zur Frage einer hormonalen Prophylaxe des Kernikterus der Frühgeborenen. Mü. med. Wschr. 729, 1957.
277. Schaumkell, K.W.: Diagnostische Ergebnisse prophylaktischer Serum-Erstuntersuchungen rh-negativer schwangerer Frauen. Arch. Gyn. 190, 275, 1958.
278. Schaumkell, K.W.: Neugeborenen Erythroblastosen außerhalb des Standard-Rhesus-Systems. D. Medizin. 37, 1449, 1958.
279. Schaumkell, K.W.: Bericht über zwei bemerkenswerte menschliche Anti-Rhesus-Immunsereen. Ztschr. f. Immunforsch. 115, 322, 1958.
280. Scheffler, W.: Inwieweit ist das Rh-Problem bei der Wahl zwischen häuslicher und klinischer Entbindung von Bedeutung? Zbl. Gyn. 78, 1292, 1956.

281. Scheffler, W.: Erfahrungen über Prophylaxe und Behandlung bei fetalen Erythroblastosen. Zbl. Gyn. 78, 962, 1956.
282. Scheffler, W.: Das Erythroblastoseproblem im Lichte der neueren Forschung. Zbl. Gyn. 81, 134, 1959.
283. Schellong, G.: Die Frühdiagnose des Morbus haemolyticus neonatorum (der Neugeborenen-Erythroblastose) - eine wichtige Aufgabe. Ärztl. Mitteilg. 43, 511, 1958.
284. Schellong, G.: Morbus haemolyticus neonatorum durch kombinierte Unverträglichkeit im ABO- und Rh-System. Mschr. Kinderhk. 107, 117, 1959.
285. Schmorl, G.: Verh. Dt. Path. Ges. 109, 1904.
286. Schneider, C.L., Beaver, D.C., Kozlow, L.A. und W.W. Zuelzer: Rh-antibody stimulation with an Rh-negative fetus (Rh anamnestic reaction) and its significance to the newborn. Am. J. Obstetr. and Gyn. 59, 543, 1950.
287. Schoen, E.J. und A.L. King: Exchange transfusion in premature infants. J. Pediatr. 48, 330, 1956.
288. Schönenberg, H.: Zur Pathogenese des Kernikterus. Med. Mschr. 11, 722, 1952.
289. Schridde, H.: Mü. med. Wschr. 57, 397, 1910.
290. Schubert von, E.: Über Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisierung bei Erythroblastose. Mü. med. Wschr. 98, 1197, 1956.
291. Schweier, P.: Kritisches Sammelreferat zur Neugeborenenpathologie. Mü. med. Wschr. 38, 1639, 1959.
292. Schwenzer, A.W.: Praktische Auswirkungen der Rh-Forschung. K. med. Welt, 38, 39, 1951.
293. Schwenzer, A.W.: Das Blutbild des Neugeborenen im Hinblick auf die Diagnose der Erythroblastose. Arch. Gyn. 182, 623, 1953.
294. Schwenzer, A.W.: Zur Frage der Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisierung wegen Erythroblastosis fetalis. D. Medizin. 52, 1795, 1955.
295. Schwenzer, A.W.: Die Diagnose einer ABO- bedingten Erythroblastose. Geburtsh. und Frauenhk. 18, 421, 1958.

296. Sander, M.: Die Placenta, das aktive Schutzorgan der Frucht bei heterospezifischer Schwangerschaft. Gebh. und Gyn. 143, 1, 1955.
297. Seelemann, K.: Zur Verwendung der Differentialagglutination (Ashby-Technik) bei der Erythroblastosis fetalis. Klin. Wschr. 31, 537, 1953.
298. Siegert, R. und W. Spielmann:
Gewinnung von Rh-Haptenen aus menschlichem Blut und Urin. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 115, 491, 1950.
299. Siegert, R., Spielmann, W. und A.W. Schwenzer:
Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Prophylaxe und Therapie der Neugeborenen-Erythroblastose durch Antikörperabsorption. Arch. Gyn. 179, 55, 1950.
300. Sinios, A.: Über die Indikation zur Austauschtransfusion beim Neugeborenen. Mschr. Kinderhk. 107, 121, 1959.
301. Sisson, Th.R.C., Lorraine, E.W. und A. Telek:
A comparison of the effects of whole blood and sedimented erythrocytes in exchange transfusion. Pediatr. 21, 81, 1958.
302. Soeken, G.: Spätfolgen bei Icterus gravis. Veröffentlichung aus dem Institut für Hirnforschung Neustadt, Schw.
303. Soeken, G.: Kernikterus und Morbus haemolyticus neonatorum. Beihefte Arch. Kinderhk. 35, Heft, F. Enke Verlag, Stuttgart 1957.
304. Speiser, P.: Vergleichswerte zu erwartender Rh-bedingter Erythroblastosen in Polen und in Wien unter dem Gesichtspunkt des immuno-biologischen Antagonismus zwischen ABO-Gruppen und Blutfaktoren. Arch. Immun. i Terap. Dosiviad. 3, 525, 1955.
305. Speiser, P.: The scientific importance of blood group serology. The Indian med. J., Sept. 1956.
306. Speiser, P., Meznik-Schönbauer, E. und H. Kürsten:
Über die Sekretionsverhältnisse Neugeborener im Lewis-System. Schweiz. Ztschr. f. allgem. Path. und Bakt. 19, 659, 1959.

307. Spielmann, W.: Über die chemische Natur des Blutgruppenfaktors Rh. Ztschr. Naturforschg. 4 b, 284, 1949.
308. Spielmann, W.: Über das Rh-Hapten: Natur, serologisches Verhalten und klinische Anwendung. Klin. Wschr. 30, 49, 1952.
309. Spielmann, W.: Über die Umwandlung konglutinierender Anti-Rh-Seren in die entsprechenden agglutinierenden Seren. Klin. Wschr. 30, 1102, 1952.
310. Stadtmüller, A.: Die diagnostische Bedeutung und prognostische Beurteilung serologischer Untersuchungsergebnisse beim Morbus haemolyticus neonatorum. (Erythroblastose). Vortrag Tagg D. Nordwestdt. Ges. f. Gyn., Hamburg 1954.
311. Stark, G.: Fetale Erythroblastose nach Rh-Sensibilisierung durch kleinste Blutmengen. Dt. med. Wschr. 76, 517, 1951.
312. Stienen, G.: Über das Vorkommen der Erythroblastose und des Icterus praecox bei Blutgruppenunverträglichkeit im ABO-System. Die Medizinische 849, 1954.
313. Stillhart, H.: Über die klinische Bedeutung des sogenannten reflexartigen Phänomens der untergehenden Sonne beim Neugeborenen. Helv. Paed. Acta 9, 298, 1954.
314. Stracke, G.: Die klinischen Erscheinungen des Kernikterus bei Erythroblastosis fetalis. Diss. Bonn 1954.
315. Stürmer, K., Grell, A. und O. Prokop: Klinische und experimentelle Untersuchungen bei Graviden mit Blutgruppeninkompatibilität. (Elektrophorese und Immunantikörper). Klin. Wschr. 30, 974, 1952.
316. Symposium Mutter-Kind-Blutinkompatibilität. Akadem. Tagg dtssprech. Prof. und Privatdoz. f. Gebh. und Gyn., Basel 1957, Gebh. und Frauenhk. 18, 425, 1958.
317. Texter, E.C. und D.H. Kaump: Intraosseous infusions in infants. J. Mich. State Med. Soc. 47, 1102, 1948.
318. Thölen, H., Mall, M. und L. Holländer: Akute Niereninsuffizienz nach hämolytischer Transfusionsreaktion durch Anti-Le a und Behandlung mit der künstlichen Niere. Schweiz. med. Wschr. 87, 1248, 1957.
319. Thomas, J.: Ungeklärte vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung und

- Rh/rh Blutgruppensystem. Zbl. Gyn. 74, 900, 1952.
320. Thomas, J.: Zur Prophylaxe und Therapie der fetalen Erythroblastose. Gebh. und Frauenhk. 18, 416, 1958.
321. Tosetti, K. und H. Gerth: Leukozytenzahlen bei fetaler Erythroleukoblastose. Zbl. Gyn. 80, 1580, 1958.
322. Tovey, G.H. und T. Valaes: Prevention of stillbirth in Rh haemolytic disease. Lancet 521, 1959.
323. Turkel, H. und F.H. Bethell: Biopsy of bone marrow performed by a new and simple instrument. J. Lab. and Clin. Med. 28, 1246, 1943.
324. Unger, L.J.: Studies on preventive and curative treatments for Rh-sensitization. Am. J. Obstetr. and Gyn. 58, 1186, 1949.
325. Vahlquist, B.: The transfer of antibodies from mother to offspring. Advanc. pediat. 10, 305, 1958.
326. Valentine, G.H.: ABO incompatibility and haemolytic disease of the newborn. Arch. Dis. Childh. 33, 185, 1958.
327. Walker, A.H.C.: Liquor amnii studies in the prediction of haemolytic disease of the newborn. Brit. med. J. 2, 376, 1957.
328. Walker, W.: The changing pattern of haemolytic disease of the newborn (1948-1959).
329. Walker, W. und P.L. Mollison: Haemolytic disease of the newborn. Deaths in England and Wales during 1953 and 1955. Lancet 1, 1309, 1957.
330. Walker, W. und S. Murray: The Management of haemolytic disease of the newborn. Brit. med. J. 126, 1954.
331. Walker, W. und S. Murray: Haemolytic disease of the newborn as a family problem. Brit. med. J. 1, 187, 1956.
332. Walker, W., Murray, S. und G.K. Russel: Induction of labour to prevent recurrent stillbirth due

to haemolytic disease. *Lancet* 1, 348, 1957.

333. Walker, W. und G.A. Neligan:
Exchange transfusion in haemolytic disease of the new-born. *Brit. med. J.* 681, 1955.
334. Wallerstein, H.:
Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Science* 103, 583, 1946.
335. Wallerstein, H.:
Substitution transfusion: a new treatment for severe erythroblastosis fetalis. *Am. J. Dis. Child.* 73, 19, 1947.
336. Washington, J.:
Causes of neonatal distress due to iso-immunization. *Med. Ann. D.C.* 27, 179, 1958.
337. Waters, W.J.:
The prevention of bilirubin encephalopathy. *J. Pediatr.* 52, 559, 1958.
338. Wespi, H.J. und R. Jann:
Spätgestosen bei Hydrops fetus et placentaе infolge Rhesusinkompatibilität. *Gynaec.* 136, 266, 1953.
339. Wheeler, W.E., Luhby, A. und M. Scholl:
The action of enzymes in hemagglutinating system. *J. Immun.* 65, 39, 1950.
340. Wiener, A.A.:
Theory and nomenclature of Hr blood factors. *Science* 102, 479, 1945.
341. Wiener, A.S. und J.B. Wexler:
The use of heparin when performing exchange blood transfusions in newborn infants. *J. Lab. and Clin. Med.* 31, 1016, 1946.
342. Wiener, A.S. und J.B. Wexler:
Results of therapy of erythroblastosis with exchange transfusion. *Blood* 4, 1, 1949.
343. Wiener, A.S., Wexler, J.B. und G.J. Brancato:
Treatment of erythroblastosis fetalis by exchange transfusion. *J. Pediatr.* 45, 546, 1954.
344. Wiener, A.S., Wexler, J.B. und T.H. Grundfast:
Therapie of erythroblastosis fetalis with exchange transfusion. *Bull N Y Acad. Med.* 23, 207, 1947.
345. Wiener, A.S., Wexler, J.B. und J.G. Hurst:
Use of exchange transfusion for treatment of severe

- Erythroblastosis due to A-B sensitization, with observations on pathogenesis of disease. *Blood* 4, 1014, 1949.
346. Willi, H.: Das reflexartige Auftreten des sogenannten Phänomens der untergehenden Sonne bei Frühgeburten und cerebral geschädigten Neugeborenen. *Ann. Paed.* 174, 87, 1950.
347. Witebsky, E.: The immunology of acquired hemolytic anemia: diagnostic and therapeutic considerations. *Proceed. 4, Internat. Congr. Internat. Soc. Hemat., Grune and Stratton, 284, New York, 1954.*
348. Witebsky, E. und J. Mohn: Investigations on the occurrence of Rh substances in amniotic fluid. *J. exper. Med.* 82, 143, 1945.
349. Wohlmuth, G. und P. Kiss: Periston N zur Behandlung des Ikterus von Frühgeburten. *Arch. Kinderhk.* 158, 253, 1958.
350. Witebsky, E., Rubin, J.M. und L. Blum: Studies in Erythroblastosis fetalis. *J. Lab. and Clin. Med.* 32, 1330, 1947.
351. Wolf, A.M., Schultz, Ch., Freundlich, M. und S.O. Levinson: Clinical study of prevention of erythroblastosis with Rh-Hapten. *J.A.M.A.* 144, 88, 1950.
352. Wolf, H.G.: Vorkommen und Bedeutung inkompletter Isoantikörper bei Mutter und Kind. *Schweiz. Ztschr. Allgem. Path. und Bakt.* 17, 251, 1954.
353. Wolf, H.G.: Der derzeitige Stand der Immuno-Hämatologie. *Wien klin. Wschr.* 67, 253, 1955.
354. Wolff, J.: Neuere Forschungen über die Bedeutung des Blutgruppensystems ABO. *Kinderärztl. Praxis* 25, 27, 223, 1957.
355. Wöllner, D. und H. Plückthun: Klinische und serologische Untersuchungen zur hämolytischen Neugeborenenenerkrankung infolge ABO-Unverträglichkeit. *Ztschr. Kinderhk.* 81, 609, 1958.
356. Zacharias, K.: Rh-bedingter Hydrops fetus mit Spätgestose der Mutter. *Zbl. Gyn.* 77, 653, 1955.

357. Zacharias, K.: Die Erfassung der Schwangeren mit Rh-Antikörpern.
Dt. Gesundheitsw. 19, 581, 1957.
358. Zeisel, H. und M. Farrenkopf:
Spätaustauschtransfusion beim Ikterus gravis des Neugeborenen. Kongressber. d. Nordwestdt. Ges. Kinderhk.
Kiel, 1956.
359. Zetterström, R., Strindberg, B. und R.G. Arnhold:
Hyperbilirubinemia and ABO hemolytic disease in newborn infants of diabetic mothers Acta paed. 47, 238, 1958.
360. Ziegler, E.: Das Rhesussystem und seine praktische Bedeutung.
Schweiz. med. Jahrb. 1948.
361. Zipurski, A., Hull, A., White, F.D. und L.G. Israels:
Foetal Erythrocytes in the maternal circulation.
Lancet 1, 451, 1959.
362. Zuelzer, W.W. und R.T. Mudgett:
Kernikterus. Ätiologische Studie auf Grund der Analyse von 53 Fällen. Dt. med. Wschr. 7, 226, 1951.

Lebenslauf

Am 28. Mai 1935 wurde ich als Tochter des Dr. Ing. Karl Remmen und seiner Ehefrau Dr. med. Hildegard, geb. Overthun, in Aachen geboren.

Meine ersten Lebensjahre verbrachte ich in Bad Kreuznach. 1940 siedelte meine Familie nach Bautzen über, wo ich 1941 in die Pestalozzi-Volksschule eingeschult wurde. Seit unsere Familie 1945 am Kriegsende in der Heimat meiner Eltern Zuflucht fand, wohne ich in Bocholt in Westfalen. Dort besuchte ich von 1946 bis 1955 mit einem Jahr Unterbrechung das Städtische neusprachliche Mädchengymnasium und legte im März 1955 die Reifeprüfung ab.

Von Juli 1952 bis August 1953 war ich im Rahmen eines Schüleraustausches Gast einer amerikanischen Familie in Colorado, U.S.A.. In dieser Zeit besuchte ich als Schülerin der Abschlussklasse die städtische high school in Rocky Ford, Colorado und erlangte im Mai 1953 das Diplom dieser Schule.

Im Sommersemester 1955 schrieb ich mich als Medizinstudentin in Göttingen ein, wo ich zwei Semester studierte. Nach dem ersten Semester legte ich drei Monate Krankenpflege im Rossendale General Hospital in Lancashire, England ab. Nach drei weiteren vorklinischen Semestern in München bestand ich hier im Oktober 1957 das Physikum. Während des ersten klinischen Semesters studierte ich in Bonn. Dann kehrte ich nach München zurück, wo ich im Frühjahr 1961 mein medizinisches Staatsexamen abgelegt habe.

